THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Joseph MBEDE

né le 27 juillet 1936 à Nkoltsit (Djoungolo)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

L'INFECTION A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

(BACILLE PYOCYANIQUE)

CHEZ LE PREMATURE

Président: M. R. SACREZ, Professeur

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Joseph MBEDE

né le 27 juillet 1936 à Nkoltsit (Djoungolo)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

L'INFECTION A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

(BACILLE PYOCYANIQUE)

CHEZ LE PREMATURE

Président: M. R. SACREZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologie
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552713_0009

MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHWINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul	MM. KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

A ma Mère et à mon Père

A Joëlle

A tous les Miens

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SACREZ
Directeur de la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture

Nous avons eu le privilège de passer de nombreuses années dans son service. Ses qualités d'enseignant et d'homme font l'objet de notre admiration.

Il nous a toujours témoigné sa compréhension et, avec bienveillance, il nous a fait bénéficier de son enseignement. Nous lui devons l'essentiel de notre formation médicale. Qu'il veuille bien trouver dans ce modeste travail le faible témoignage de notre respectueux dévouement et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.M. LEVY

Il nous a toujours prodigué ses encouragements et témoigné à notre égard beaucoup d'intérêt et de bienveillance.

Nous l'assurons de nos sentiments respectueux et de notre gratitude

A Monsieur le Professeur Agrégé J.G. JUIF

Les circonstances ne nous ont pas permis de bénéficier plus directement de son immense savoir.

Qu'il soit assuré de l'admiration que nous portons à sa distinction et à son intelligence.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. WILLARD

Durant de longs mois, nous avons profité de sa grande érudition. Nous avons particulièrement apprécié sa probité, son tact et son amabilité.

Il a inspiré cette thèse et avec sa grande intelligence nous a guidé par ses précieux conseils. Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre sincère attachement.

A tous les Internes et Assistants de la Clinique Infantile
et de l'Hôpital

qui m'ont accueilli parmi eux comme un des
leurs et accordé leur amitié,

en sincère remerciement.

Au Révérend Père J. **DELAVILLE**

en témoignage de mon amitié

A tous mes Amis

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RAPPEL BACTERIOLOGIQUE

Le bacille pyocyanique encore dénommé Pseudomonas aeruginosa ou Pseudomonas pyocyanea découvert pour la première fois en 1872 par SCHROETER fut surtout étudié en 1882 par GESSARD. Il appartient au genre Pseudomonas et à la famille des Pseudomonacés.

C'est un germe très répandu dans l'air, le sol où il jouerait un rôle dans la dégradation des matières organiques. On le retrouve également sur la peau, les muqueuses, les cavités digestives de l'homme et des animaux.

Pseudomonas aeruginosa se présente sous la forme d'un bâtonnet de 1 à 3 μ de long sur 0,4 à 0,5 μ de large, rectiligne, parfois légèrement incurvé. Ses extrémités sont arrondies et l'une d'elles est pourvue d'un cil qui assure une grande mobilité au bacille. Il est Gram négatif, mais se colore facilement par les colorants basiques d'aniline. Il ne forme ni spore ni capsule.

C'est une bactérie peu exigeante qui cultive très bien dans les milieux les plus simples tels que la gélose et le bouillon ordinaire. Si la température idéale de pousse est de 37°, ce germe se développe encore à 5 et 42°, à des pH variant de 5,6 à 8. Il est essentiellement aérobie et est capable d'utiliser comme seule source de carbone le citrate et comme seule source d'azote les nitrates qu'il transforme en nitrite puis en azote.

Le caractère le plus original du bacille pyocyanique est son pouvoir chromogène :

La pyocyanine

à laquelle il doit son nom de Pseudomonas pyocyanea est la principale des substances colorées qu'il produit. C'est elle qui, colorant en bleu le pus des plaies chirurgicales surinfectées par le

pyocyanique, a fait appeler celui-ci bacille à pus bleu. Il s'agit en effet d'un pigment soluble dans l'eau et le chloroforme, bleu en milieu alcalin, rouge en milieu acide. Elle dérive de la phénazine et jouerait un rôle dans la respiration de la cellule en intervenant dans le transfert d'hydrogène. Elle peut être oxydée en un pigment jaune : la pyoxanthose. Elle est spécifique de Pseudomonas aeruginosa mais sa production est sujette à variations et dépend en partie de la composition des milieux de culture. Il existerait cependant des souches de Pseudomonas aeruginosa achromogènes ne donnant pas naissance à la pyocyanine.

La pyoverdine

encore appelée fluorescéine ou pigment vert fluorescent est aussi produite par le bacille pyocyanique. Mais elle n'en est pas spécifique et peut être produite par d'autres germes. Elle est soluble dans l'eau et non dans le chloroforme, ce qui permet de la séparer facilement de la pyocyanine.

Plus accessoirement, certaines souches de Pseudomonas aeruginosa peuvent produire un pigment rouge dit érythrogène ou un pigment brun noir dit mélanogène.

Suivant le comportement chromogène sur gélose et sur peptone glycérinée, GESSARD (123) décrivait 16 variétés différentes. HOWARTH et DEDMAN (143) en décrivent 96 en 1964.

En plus des substances colorées, bon nombre de produits ont été isolés des cultures de Pseudomonas aeruginosa :

- des substances à action antibiotique s'exerçant sur la bactérie charbonneuse, le vibrion cholérique, le staphylocoque doré et beaucoup d'autres germes.
- des pyocynes qui agissent contre d'autres souches de la même espèce. Ces pyocynes servant à l'identification des souches ont permis à WAHBA (281) de décrire 22 types différents.
- une pénicillinase extrêmement active.

- une hémolysine active sur les globules rouges du chien, du cheval, du cobaye et du lapin. Il s'agirait en fait de deux substances, l'une thermolabile, l'autre thermostable (268). La partie résistante à la chaleur et à la dialyse ne serait pas une protéine mais un composé lipoïdique se comportant comme un agent tensio-actif (31)

- une protéinase qui serait composée de trois facteurs différents (197). Son activité s'adapterait aux protéines du milieu de culture. Elle serait particulièrement active sur le collagène de la cornée. C'est d'elle que le pyocyanique tiendrait sa capacité de provoquer des ulcères cornéens. En effet en injection expérimentale, dans la cornée de lapin, elle produit le même effet que l'inoculation du bacille (114, 115). Cette protéase peut donner naissance à des anticorps qui ont un effet protecteur sur la cornée contre l'action ulcérative du pyocyanique (69,115).

La production d'hémolysine et de protéase est favorisée par les produits du métabolisme anaérobie du glucose (acide lactique, acide pyruvique, acide ∝ cétoglutarique). Ces produits s'accumulent justement dans les tissus malades.

- le pyocyanique produirait encore une substance exotoxinique qui inhibe les fonctions du système réticulo-endothélial entraînant leucopénie et diminution de la réponse immunitaire. C'est elle qui, bloquant le catabolisme de l'hémoglobine, entraîne le syndrome des "urines vertes" par importante verdoglobinurie chez les grands brûlés aux blessures lourdement surinfectées par Pseudomonas pyocyanea (268).

Une endotoxine riche en DNA (64) a été mise en évidence.

Le pouvoir antigénique du pyocyanique est assez faible. Quoique le phénomène de l'agglutination fût découvert en I889 avec le pyocyanique par CHARRIN et ROGER, malgré la présence d'antigènes flagellaires et somatiques (des groupes sérologiques O ont été déterminés), la plupart des auteurs renoncent à rechercher les

anticorps lors des infections à Pseudomonas à cause des résultats trop inconstants obtenus (78, 214, 229...)

Nous terminerons ce bref rappel bactériologique en mentionnant la vitalité et la résistance du bacille pyocyanique. Il peut en effet vivre 20 à 120 jours dans l'eau stérile et le congélateur, 300 jours dans le réfrigérateur, à la température ambiante ou dans un incubateur (104). Mais il faut une demi-heure pour le détruire par chauffage à 58°, 15 minutes à 60°.

Il résiste en outre à la plupart des antibiotiques et à bon nombre d'antiseptiques.

C'est à son extrême vitalité et à sa grande résistance que le bacille pyocyanique doit sa carrière dans la pathologie infectieuse de la médecine moderne.

I. Après avoir rapporté des observations cliniques

II. et fait quelques commentaires,

III. nous traiterons des aspects cliniques que revêt l'infection à pyocyanique chez les enfants prématurés,

IV. rappellerons quelques données thérapeutiques,

V. et terminerons par un chapitre sur la prophylaxie.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

Dans le service de prématurés de la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture du Centre Universitaire de Strasbourg, des recherches bactériennes sont pratiquées de façon systématique une fois par semaine, ainsi qu'à l'occasion de manifestations morbides chaque fois qu'une infection peut être suspectée. Les prélèvements systématiques portent essentiellement sur les selles, mais, suivant les cas, sont pratiqués des frottis de nez, de bouche, de gorge, de peau, d'ombilic, des cultures de sang, de liquide céphalo-rachidien, d'urines, de produits pathologiques divers.

Pendant une période de 4 ans s'étendant de janvier 1963 à décembre 1966, 1076 enfants ont été admis dans le service. Mais nous ne retiendrons que 705 observations d'enfants ayant séjourné suffisamment longtemps dans le service et chez lesquels plusieurs prélèvements ont été pratiqués, les autres observations étant inutilisables. Sur ces 705 enfants 5154 examens bactériologiques ont été faits. Le bacille pyocyanique a été isolé 38 fois (0,7 % des examens bactériologiques), chez 28 enfants (environ 4% des enfants).

La répartition par année est la suivante :

Année	Pyocyanique	Nombre de prélèvements	Pourcentage
1963	4	1131	0,35
1964	4	1120	0,35
1965	8	1253	0,63
1966	22	1650	I,33

Parmi les 28 enfants chez lesquels le pyocyanique a été mis en évidence, 22 n'ont présenté aucun trouble ; ils peuvent être considérés comme porteurs sains. Chez un autre, nous pensons que

Pseudomonas n'a joué aucun rôle pathogène non plus. En voici l'observation :

Jean-Luc I. (Dossier n° 1727/63)

Deux mois avant le terme prévu, la mère, 22 ans, est atteinte d'une neuromyélite optique avec quadriplégie et troubles respiratoires importants, rétention d'urines, hyperthermie. Elle est transférée du service de neurologie au service de réanimation où un traitement multiple est nécessaire : antibiotiques (pénicilline, auréomycine, oxytétracycline), corticothérapie, transfusions, vitaminothérapie. Six semaines avant terme, la poche des eaux se rompt spontanément et l'enfant est expulsé dix minutes plus tard sans traumatisme obstétrical apparent. Il est aussitôt adressé au service de prématurés.

A l'admission, ce petit garçon pèse 2220 gr, il est ictérique et recouvert d'une folliculite généralisée. L'auscultation pulmonaire décèle quelques râles crépitants disséminés dans les deux champs pulmonaires. L'état neurologique et cardio-vasculaire est bon. Un frottis de peau est pratiqué et un traitement antibiotique commencé (pénicilline et streptomycine en injections intramusculaires, puis érythromycine per os). L'examen bactériologique révèle la présence de staphylocoque doré hémolytique prédominant, de quelques colonies de streptocoque hémolytique et de pyocyanique. La culture du contenu d'une pustule pratiquée deux jours plus tard ne montre que du staphylocoque doré. A la coproculture, on trouve du proteus. La guérison survient rapidement sans que l'état de l'enfant ait jamais été inquiétant.

Chez les cinq autres enfants, le pyocyanique a donné lieu à des manifestations cliniques graves

- 3 septicémies
- 1 péritonite
- 1 parotidite + conjonctivite avec fonte purulente d'un oeil

A ces cinq observations nous ajouterons trois autres : un état septicémique observé en 1967 avec du pyocyanique à l'hémoculture, un cas de mort subite et un cas de méningite que nous pensons pouvoir attribuer au pyocyanique quoique nous n'en n'ayons pas la preuve bactériologique.

Tous les enfants dont nous rapportons les observations ont eu des antibiotiques au moment de l'admission pour des raisons diverses : conditions d'accouchement pas tout à fait propres, souffrance néonatale avec cyanose ou gémissements, manoeuvres de réanimation, pause d'une perfusion veineuse habituellement par cathétérisme ombilical.

Les septicémies

Cas n°1

Claudine H. (Dossier n° 3408/63)
- Grossesse normale
- Expulsion moins de 6 h après rupture spontanée des membranes
  4 semaines avant le terme prévu

Poids de naissance : 2140 gr
Taille à la naissance : 45 cm

A l'admission, dans le service des prématurés, moins d'une heure après l'accouchement, on note de la cyanose des extrémités et un oedème des membres inférieurs. L'état général est plutôt bon, le cri vigoureux, les poumons bien déplissés. L'examen cardio-vasculaire est normal, les réflexes archaïques présents. L'enfant est mise dans un berceau, l'oxygène donné par entonnoir et on lui administre de la pénicilline (100.000 U./j.)

Le 3ème jour, il apparaît un ictère progressif. Mais l'enfant boit bien et se comporte normalement. Un EEG montre des tracés correspondant à une maturation cérébrale de 8 mois. Le 4ème jour, de l'érythromycine (100 mg) est ajoutée à la pénicilline.

Le 7ème jour surviennent des difficultés à l'alimentation et l'on est obligé de gaver l'enfant à la sonde. Il régurgite un peu. Le lendemain il apparaît une éruption érythémato-maculaire débutant aux cuisses et s'étendant rapidement à l'ensemble des membres inférieurs. L'état général s'altère. L'ictère est intense, le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Une hémoculture est pratiquée et la ponction lombaire ramène un liquide sans réaction cellulaire. L'état décline très rapidement, le teint est gris, la respiration irrégulière et l'enfant meurt malgré un traitement tonicardiaque et l'administration intramusculaire de streptomycine qui n'a d'ailleurs pas eu le temps d'agir. L'hémoculture montrera du pyocyanique sensible à la streptomycine et à la colimycine.

A l'autopsie : ecchymose de la cuisse droite. Hémorragie limitée dans les deux surrénales.

En résumé :

Prématurée de 2140 gr décédée au 8ème jour de la vie d'une septicémie à pyocyanique ayant évolué en 24 h.

Cas n°2

Yves M. (Dossier 3492/63)

- Grossesse normale
- Mère 31 ans en état de santé médiocre (7 accouchements antérieurs dont 3 prématurés)
- Deuxième jumeau né 15 minutes après sa soeur qui est née à domicile

Poids de naissance : 1680 gr

Taille à la naissance : 40 cm

Accouchement 7 semaines avant le terme prévu.

A l'examen d'admission une demi-heure après la naissance, l'état général est bon. Malgré une respiration un peu superficielle, les poumons paraissent bien déplissés. Les réflexes archaïques sont retrouvés. L'enfant est mis en couveuse et sous traitement antibiotique

(Pénicilline : 100.000 U, streptomycine : 80 mg, celle-ci étant remplacée le 4ème jour par l'érythromycine : 75 mg/j). L'alimentation est donnée par sonde gastrique.

Le 8ème jour, l'enfant est sorti de la couveuse et placé dans un berceau dans le box préalablement désinfecté où avait séjourné le cas n°1 décédé 8 jours plus tôt. Trois jours après, au onzième jour, de la vie, il présente un clocher thermique isolé à 39° sans autre manifestation. Le douzième jour l'état général s'altère brutalement avec teint grisâtre, polypnée à 60 cycles par minute, gémissements et hypertonie généralisée. La ponction lombaire ramène un liquide riche en polynucléaires dont la culture, ainsi que celle du sang permet d'isoler du pyocyanique sensible à la colimycine et à la polymyxine. Malgré un traitement par colimycine et sulfamérazine sodique institué avant les résultats du laboratoire, la mort survient en quelques heures.

A l'autopsie : méningite purulente de la base et de la convexité, les hémisphères cérébraux étant recouverts d'une coulée blanc d'oeuf verdâtre. Bronchopneumonie bilatérale avec sérosité sanglante dans la trachée. Surrénales vidangées.

En résumé :

Jumeau prématuré de 1680 gr décédé le douzième jour d'une septicémie à pyocyanique ayant évolué cliniquement en 24 h.

Cas n°3

Mireille M. (Dossier n° 3491/63)
Née à domicile. Soeur jumelle de Yves M.
Poids de naissance : 1380 gr
Taille à la naissance : 37 cm

A l'admission, une demi-heure après sa naissance, elle gémit légèrement mais n'est pas cyanosée. Les poumons sont bien déplissés, les réflexes archaïques présents, le tonus normal pour

l'âge. Elle est mise dans une couveuse et sous antibiotiques (Pénicilline, streptomycine, puis érythromycine). Elle est nourrie par sonde gastrique.

Le 11ème jour, son état étant satisfaisant, elle est sortie de couveuse et placée dans le même box que son frère. Un jour plus tard, brutalement, le teint devient grisâtre et il s'installe une défaillance cardio-vasculaire aboutissant à la mort rapide.

A l'autopsie : foyers d'apoplexie en damier au niveau des poumons, avec spume sanglante de la trachée. Par ailleurs, discrètes suffusions sanglantes des méninges.

En résumé :

Prématurée de 1380 gr décédée subitement au douzième jour de la vie, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire. Des examens bactériologiques n'ont pas été pratiqués et l'examen anatomique macroscopique ne montre pas de lésion septicémique caractéristique. Mais son frère (Cas n°2) séjournant dans le même box étant mort 21 heures plus tard d'une septicémie à pyocyanique, il est permis de penser que ce germe a pu jouer un rôle dans cette mort rapide dont on ne possédait aucune autre explication valable.

Une enquête épidémiologique a été menée à la suite de ces trois décès survenus dans le même box. Elle a permis de découvrir le pyocyanique dans du sérum salé isotonique stérile qui servait à nettoyer les yeux et le nez des enfants. Aucun membre du personnel ne fut trouvé porteur du germe.

Cas n° 4

Thierry L. (Dossier n° 871/66)
Grossesse normale
Rupture spontanée des membranes 5 jours avant l'accouchement.
Accouchement normal, dix semaines avant le terme prévu.

Poids de naissance 1240 gr
Taille à la naissance 39 cm

Admission dans le service des prématurés dans la demi-heure qui suit la naissance. Le teint est rose. Il existe des oedèmes des paupières, du cuir chevelu et des membres . L'enfant s'agite dès qu'on le touche. Il n'y a pas de trouble du tonus. Les réflexes de succion et de la marche automatique font défaut tandis que les réflexes de Moro et du grasping sont présents. La respiration est régulière à 56 cycles par minute, le murmure vésiculaire bien audible ; les bruits du coeur sont assourdis mais réguliers. L'enfant est placé dans une couveuse et une perfusion de soluté glucosé à 10 pour cent mise en route, servant de véhicule à la pénicilline (100.000 U /j.) et à la colimycine (50.000 U/24 h.) On y ajoute également 3 cc d'une solution de gluconate de calcium à IO pour cent. Du phénobarbital est administré (2 x 0,01). L'enfant est nourri par la sonde à partir du deuxième jour. Ce même jour, la perfusion est arrêtée. Les antibiotiques continués par voie intramusculaire. La colimycine est arrêtée le 4ème jour, remplacée par l'érythromycine. Le gardénal est arrêté le 7ème jour. L'enfant va bien, les oedèmes ont disparu.

Au 9ème jour, le poids est de II65 gr. Les oedèmes se reforment aux membres inférieurs . On note une dyspnée légère. L'enfant est très calme et ne réagit que peu aux excitations ; il gémit de façon intermittente. L'auscultation pulmonaire est normale. Les bruits cardiaques sont bien frappés.

Le 10ème jour, il existe un sclérème généralisé prédominant au dos, aux membres inférieurs et au visage. L'abdomen est ballonné, l'auscultation thoracique met en évidence un frottement péricardique. La tension artérielle est de 5 cm de mercure (flush). L'hypotonie est généralisée. La ponction lombaire ramène un liqùide céphalorachidien xanthochromique, riche en globules rouges, contenant quelques leucocytes altérés. La culture révèle la présence d'un bacille pyocyanique sensible à la colimycine. Des vomissements appa-

raissent ainsi que des convulsions avec crises toniques et agitation. Et l'enfant meurt malgré les efforts de réanimation. Un hémogramme pratiqué le jour du décès montre une hémoglobine à 78 pour cent avec 3.300.000 G.R. , une leucocytose à 7.500.

A l'autopsie, médiastinite,bronchopneumonie, péricardite purulente, péritonite plastique avec coloration verte des adhérences. Viscères de toxi-infection.

En résumé :

Prématuré de 1240 gr né cinq jours après rupture des membranes et décédé le 10ème jour de la vie, de septicémie à pyocyanique.

Cas n° 5

Dominique S. (Dossier n° 1341/67)
Accouchement normal
Poids de naissance : 2600 gr

L'enfant rendu à domicile au cours de la première semaine de la vie, est admis le 8ème jour dans un hôpital périphérique pour vomissements et selles diarrhéiques. Le lendemain, il est transféré à la Clinique Infantile de Strasbourg.

A l'admission, il pèse 2560 gr. Le teint est jaune gris, l'ombilic sale. L'hypogastre, la région ano-génitale et les cuisses sont le siège d'une éruption faite de grandes plaques maculo-érythémateuses. La fontanelle est déprimée, la peau garde le pli, mais il existe un oedème des paupières et des membres. Par ailleurs, on note une conjonctivite bilatérale et un muguet buccal. La respiration est saccadée, le cri vigoureux et l'auscultation thoracique paraît normale. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Le liquide céphalorachidien retiré par ponction lombaire est xanthochromique et contient 15 lymphocytes par mm3. La culture en est stérile. L'uroculture également. Un frottis d'ombilic met en évidence

du staphylocoque doré, tandis que l'hémoculture révèle la présence de bacille pyocyanique en culture pure.

Avant les résultats des examens de laboratoire, un traitement antibiotique par voie veineuse est mis en route en perfusion continue (oxacilline 250 mg/j, chloramphénicol 150mg/j) On fait passer 25 cc de sang isogroupe et on donne des tonicardiaques. L'enfant reçoit par ailleurs de la colimycine per os et est alimenté au lait de femme et au babeurre.

La température qui était à 38°5 au moment de l'admission tombe rapidement. L'hémoglobine est à 125% , les globules rouges à 4.500.000/mm3, la leucocytose à 19.000 dont 80% de polynucléaires neutrophiles. Une semaine plus tard cette leucocytose est de 40.000 avec 66% de polynucléaires neutrophiles.

Après les résultats des examens de laboratoire, le chloramphénicol est remplacé par la colimycine, d'abord par voie veineuse, ensuite par voie intramusculaire. L'état général s'améliore progressivement. Le onzième jour de l'hospitalisation, l'enfant présente un clocher fébrile à 38°8 sans lendemain.

Au 14ème jour de l'hospitalisation, alors que le poids est de 2730 gr, que l'enfant va bien, il apparaît sur la cuisse droite un petit nodule sous-cutané qui grossit lentement. La peau qui le recouvre devient rouge, puis la formation prend un aspect d'abcès torpide de 2 cm de diamètre, sans grande réaction inflammatoire autour. La ponction ramène un peu de sang et une substance jaunâtre dont la culture est stérile. Des formations semblables apparaissent et évoluent au niveau de la cuisse droite et de la plante du pied droit. Un quatrième nodule se développe sur la face externe de la jambe gauche sans qu'apparaisse une altération de la peau le recouvrant. Un deuxième examen bactériologique portant sur le nodule de la plante du pied demeure négatif. Sur un troisième examen, le laboratoire de bactériologie isole du moraxella et conclut à une contamination. A l'examen histologique d'un fragment de biopsie portant sur une lésion de la cuisse, on note : "dans l'hypoderme partiellement fibreux des granu-

lomes lipophagiques constitués de lipophages, de cellules géantes multinucléées autour de cristaux d'acides gras. Il est possible qu'il s'agisse de la forme localisée bénigne du sclérème néonatal".

Pendant que ces nodules apparaissent et évoluent l'amélioration clinique se confirme, la courbe pondérale devient ascendante. Au bout de 48 jours d'hospitalisation, l'enfant quitte le service , bien portant, avec une petite cicatrice au niveau de l'incision biopsique de la cuisse droite et une petite induration de la plante du pied.

En résumé :

Etat septicémique chez un nouveau-né avec mise en évidence de pyocyanique dans le sang. Evolution favorable sous transfusion et traitement antibiotique. Apparition au bout de deux semaines, de nodules sous-cutanés évoluant sans suppuration.

Une méningite

Cas n°6

Isabelle W. (Dossier n° 41/64)
Grossesse normale
Naissance 3 semaines avant le terme prévu, en état de mort apparente, ce qui nécessite désobstruction et oxygénothérapie.
Poids de naissance 1700 gr
Taille à la naissance 41 cm

A cause des manoeuvres de réanimation, une antibiothérapie est mise en route dès l'admission (pénicilline, streptomycine puis érythromycine). Une fois passé le cap des premiers jours, les antibiotiques par voie générale étant arrêtés au bout de 15 jours, l'élevage se déroule normalement sans incident. Les coprocultures sont négatives.

Mais le 40ème jour, sans que rien d'anormal ait pu être

décelé auparavant (courbe pondérale ascendante, température normale, bonnes selles, aucun trouble respiratoire, appétit excellent), subitement, il apparaît un état de défaillance cardiaque et malgré les efforts de réanimation, la mort survient rapidement.

A l'autopsie, : méningite purulente.

En résumé :

Méningite purulente d'évolution foudroyante. Le rôle du pyocyanique est suspecté parce que ce germe fut isolé dans le box où séjournait l'enfant.

Une péritonite

Cas n°7

Nadia W. (Dossier n° 2083/64)
Grossesse normale
Mère, 26 ans, 5 accouchements antérieurs d'enfants de 2000 à 2900 gr
Accouchement normal à la fin du 8ème mois de la grossesse
Poids de naissance 2250 gr
Taille à la naissance 45 cm

A l'admission, 40 minutes après la naissance, l'enfant est cyanosée, gémissante, hypotonique. Les réflexes archaïques sont abolis, l'auscultation thoracique décèle un gros souffle systolo-diastolique de la base irradiant dans toute l'aire cardiaque et dans le dos. La pénicilline et la streptomycine, puis l'érythromycine sont administrées.

Un ictère apparaît dès la 23ème heure, sans qu'il y ait incompatibilité foeto-maternelle. Mais les taux de bilirubine ne sont jamais assez élevés pour que l'indication d'exsanguino-transfusion soit posée. Les oedèmes se développent puis disparaissent ; l'alimentation ne peut être donnée que par la sonde. La reprise de poids ne se fait

pas. Les selles sont nombreuses, parfois liquides. Les coprocultures sont négatives, mais colimycine et furazolidone sont données per os.

Le 38ème jour, alors que les selles sont plus nombreuses, et plus liquides, la coproculture isole du pyocyanique et du proteus. L'enfant ne pèse que 2180 gr. Malgré perfusion de liquide et de sang, l'état ne s'améliore pas. Dix jours plus tard, survient un état occlusif avec ballonnement abdominal, vomissements, arrêt des matières. L'enfant ne pouvant faire les frais d'une intervention chirurgicale , est traitée médicalement : suppression de toute alimentation par la bouche, pose d'une sonde rectale et d'une perfusion intraveineuse. Au bout de trois jours, le transit se rétablit et l'alimentation per os est progressivement reprise. Les selles sont toujours mauvaises, mais on n'y retrouve plus de pyocyanique. Enfin, malgré tous les efforts thérapeutiques, l'enfant décline rapidement et meurt à l'âge de deux mois. Il pèse alors 1885 gr.

A l'autopsie : cardiopathie congénitale avec atrésie du coeur droit et hypoplasie de l'artère pulmonaire. Péritonite plastique.

En résumé :

Enfant atteinte d'une cardiopathie congénitale sévère et ayant présenté une péritonite à la suite d'un long épisode diarrhéique. Le bacille pyocyanique a été trouvé une seule fois dans les selles associé au proteus, dix jours avant l'épisode occlusif. Son rôle dans la genèse de la péritonite est difficile à dégager.

Parotidite et fonte purulente de l'oeil

Cas n°8

Dominique B. (Dossier n° 2956/66)
Mère, 21 ans, primigeste , en bonne santé
Grossesse normale, interrompue au 7ème mois
Durée du travail : 6 h 30

Rupture des membranes : 1 h 30 avant l'expulsion
Poids de naissance 1660 gr
Taille à la naissance 39 cm

Admission dans le service des prématurés 3 h 30 après la naissance. A l'examen : teint grisâtre, cyanose généralisée prédominant aux extrémités, gémissements continus , respiration rapide tirage sous sternal, mais l'auscultation ne note rien d'anormal tant du point de vue pulmonaire que cardiaque. L'hypotonie est généralisée , les réflexes archaïques font défaut. L'enfant est placée dans une couveuse et en raison du travail prolongé et des signes de souffrance, mise sous perfusion de soluté glucosé à 10 pour cent (60 cc/kg) avec pénicilline (100.000 U/24 h) et colimycine (75.000 U/24 h)

Pendant les quatre premiers jours de petites régurgitations verdâtres ou vert foncé surviennent fréquemment. Des oedèmes d'abord généralisés diminuent puis disparaissent le 7ème jour tandis que l'enfant cesse de gémir, que le tonus s'améliore et qu'on retrouve les réflexes archaïques. La perfusion est alors arrêtée, la colimycine aussi. La pénicilline est donnée par voie intramusculaire, l'érythromycine par la bouche.

Le lendemain de l'arrêt de la perfusion apparaît une tuméfaction latéro-cervicale gauche dont la nature parotidienne est confirmée le jour suivant par un écoulement purulent par le canal de Sténon. La pénicilline est remplacée par l'oxacilline. A l'examen bactériologique du pus on trouve du colibacille hémolytique et de rares colonies de staphylocoque doré hémolytique.

Le 11ème jour, les selles deviennent nombreuses, semi-liquides, mousseuses, nauséabondes, l'abdomen se ballonne. L'enfant pèse alors 1185 gr et son état est de plus inquiétant. Une transfusion est administrée et des perfusions intraveineuses continues d'antibiotiques recommencées (colimycine : 100.000 U/j., oxacilline 150 mg/j). Les coprocultures sont négatives.

Le 12ème jour, l'oeil gauche est le siège d'un important gonflement avec paupières rouges enflammées et écoulement purulent. La culture de ce pus révèle la présence de bacille pyocyanique sensible à la colimycine, à la mexocine, à la néomycine, à la kanamycine et à la framycétine. Les doses d'antibiotiques sont majorées à 200.000 U/j pour la colimycine et 250 mg/j pour l'oxacilline. Une nouvelle transfusion est donnée. Très rapidement, les selles s'améliorent mais l'état général demeure précaire. De nouveaux prélèvements pratiqués le 13ème jour permettent de retrouver le pyocyanique à la fois dans le pus de l'oeil et celui de la parotide. Les coprocultures restent toujours négatives.

Le 14ème jour, deux jours après le début de l'atteinte oculaire, l'oeil gauche s'élimine sous forme d'une masse purulente. Par la suite, l'écoulement orbitaire se tarit, l'état de la parotide s'améliore rapidement, l'aspect de l'enfant se transforme. Mais la perfusion d'antibiotiques ne sera arrêtée que neuf jours plus tard, la colimycine étant alors continuée en injections intramusculaires et la mexocine donnée par la bouche. Le poids est alors de 1360 gr.

Un hémogramme pratiqué le 24ème jour montre une leucocytose à 24.000/mm3 avec polynucléose neutrophile à 52%. Les antibiotiques sont complètement arrêtés le 30ème jour et l'enfant quitte l'hôpital à l'âge de 9 semaines en bonne santé. Il pèse alors 2970 gr.

En résumé :

Parotidite et fonte purulente de l'oeil gauche par infection à pyocyanique. Guérison, après élimination de l'oeil, grâce à des transfusions et à une antibiothérapie intense.

CHAPITRE II

C O M M E N T A I R E S

A la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture de Strasbourg, service du Professeur SACREZ, le bacille pyocyanique est retrouvé chez environ 4 pour cent de prématurés étudiés et dans 0,7 pour cent d'examens bactériologiques, ceux-ci étant pratiqués régulièrement pendant tout le séjour des enfants à l'hôpital.

Ces pourcentages apparaissent bien faibles en comparaison de ceux trouvés par d'autres auteurs.

En effet :

MONNET et collaborateurs (196, 195) à Lyon pendant une période de quatre ans s'étendant de 1960 à 1963 isolent le bacille pyocyanique chez 9,5 pour cent des enfants prématurés.

Toujours à Lyon , BETHENOD et collaborateurs (37) à l'hôpital DEBROUSSE, de 1962 à 1965, sur 533 prélèvements cutanéo-muqueux isolent le pyocyanique 149 fois, soit dans 28 pour cent d'examens bactériologiques.

ALISON et ROSSIER (5 bis) sur une enquête s'étendant sur dix mois environ trouvent Pseudomonas pyocyanea dans 9,5 pour cent de cultures précoces de méconium et affirment que le pourcentage aurait été plus grand si les coprocultures avaient été pratiquées pendant un temps plus long.

A Bordeaux, MARTIN et collaborateurs (186) de janvier 1961 à mars 1963, trouvent du pyocyanique dans 2,5 pour cent de prélèvements de toute sorte pratiqués chez le prématuré.

MARTROU et collaborateurs à Limoges (188) trouvent le même pourcentage.

STRUWE (270) à Fribourg publie que 3 pour cent des prématurés sont atteints d'infection à pyocyanique.

Sans donner de pourcentage, RAGAZZINI et PANERO (230) trouvent 35 cas d'infection à pyocyanique en un an et demi dans un service de prématurés. BASSET et collaborateurs (21) en 16 mois en

trouvent 157.

Quant à NETER et WEINTRAUB (204), ils écrivent en 1955 que sur 143 enfants 51 pour cent portaient du pyocyanique dans les selles, 40 pour cent dans la gorge et 25 pour cent sur la peau.

Ne connaissant pas les conditions exactes d'élevage régnant dans les différents services, il est difficile de donner une explication à de telles différences de fréquence. Cependant, un fait peut être relevé, c'est que dans le service de NETER et WEINTRAUB tous les enfants sont élevés dans des couveuses alors qu'à Strasbourg, seuls les prématurés de très petit poids (1500 gr et moins) et ceux présentant des signes de souffrance subissent ce traitement particulier qui n'est d'ailleurs poursuivi que le minimum de temps indispensable (14 jours en moyenne pour les enfants pesant moins de I500 gr, et 5 jours pour les plus gros).

Mais quelle que soit la fréquence avec laquelle le pyocyanique est rencontré, presque tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que ce germe est de plus en plus souvent en cause.

C'est ainsi que ASAY et KOCH (14) trouvent Pseudomonas pyocyanea 8 fois en 1952 et152 fois en 1957, le nombre de malades et de prélèvements étant identique dans l'une et l'autre année.

YOW (292) dans un grand laboratoire de bactériologie voit passer le pourcentage d'isolement du pyocyanique de I5 en 1948 à 30 en 1951.

A Liège (113) sur des prélèvements de pus contenant des bacilles Gram-négatifs, le pyocyanique est trouvé dans 3,4 pour cent des cas en 1945-1946 et dans 10 pour cent des cas en 1951, le nombre de prélèvements restant presque identique.

A Strasbourg, le pyocyanique est isolé 4 fois en 1963 et 22 fois en 1966, le nombre de prélèvements examinés étant respectivement de II3I et I650.

En clinique, on voit parallèlement augmenter la fréquence des infections graves à pyocyanique et cela plus particulièrement chez le prématuré.

Le rôle de l'infection dans la mortalité néonatale varie beaucoup suivant les auteurs et les critères de l'infection adoptés. 1 à 30 pour cent des décès néonataux relèveraient de cette étiologie (58, 203, 226, 210). Le pourcentage est relativement plus élevé chez les enfants prématurés. Les Gram-négatifs,parmi lesquels le pyocyanique, représentent plus de la moitié des germes en cause.

FINLAND et collaborateurs (112) ne notent aucun cas de septicémie néonatale à pyocyanique en 1935 et en 1957, dans le même hôpital, ils en relèvent 13. De 1933 à 1943, NYHAM et FOUSEK (207) n'en trouvent pas non plus alors que de 1944 à 1957, 21 pour cent des septicémies néonatales sont dues au pyocyanique. ASAY (14) note deux cas d'infection mortelle à pyocyanique en 1952, 21 en 1957. D'autres auteurs font les mêmes constatations (90, 122, 153, 214,223..)

En raison de la faible fréquence d'isolement du pyocyanique, nous ne retrouvons pas cette augmentation du nombre des infections graves à pyocyanique dans le service de prématurés de Strasbourg au cours des quatre années 1963 à 1966.

Les raisons de cette augmentation du nombre des infections à pyocyanique chez le prématuré.

1) La résistance aux antibiotiques

L'augmentation de fréquence des infections à pyocyanique s'est faite surtout depuis l'utilisation des antibiotiques (26, 48, 120, 141, 195, 196, 225...). En effet, les antibiotiques d'usage courant sont peu actifs sur Pseudomonas aeruginosa. Libéré de la concurrence des germes sensibles détruits, celui-ci peut se développer et donner lieu à des manifestations morbides. Aussi, n'est-il pas rare d'observer des surinfections à pyocyanique après traitement d'affections microbiennes par des antibiotiques à large spectre (11, 134, 158, 199, 268, 292...)

2) Le rôle du terrain

Mais le pyocyanique même ainsi sélectionné ne possède qu'un faible pouvoir pathogène qui ne peut s'exercer que sur terrain spécial.

Avant l'ère des antibiotiques, les publications clairsemées concernant les affections générales causées par ce germe insistaient déjà sur le rôle du terrain aux défenses amoindries, soit par l'âge (vieillards, nouveau-nés, prématurés) soit par des affections débilitantes. Et depuis, ce rôle n'a cessé d'être souligné. Ainsi, par exemple, parmi les 88 malades de CURTIN et collaborateurs (90) dans le sang desquels le pyocyanique fut mis en évidence, il y avait 18 prématurés, 13 enfants atteints d'affections congénitales (mucoviscidose, mégacolon, sclérodermie, cardiopathie, méningo-myélocèle...), 14 enfants atteints d'affections acquises débilitantes (diarrhée, anémie, ictère...), 28 enfants ou adultes atteints de maladies sanguines malignes, 18 adultes âgés pour la plupart de plus de 60 ans. Les septicémies à pyocyanique sont fréquentes chez les brûlés, les individus irradiés ou sous corticothérapie intense et

prolongée, les hypo ou agammaglobulinémiques... Les cas de septicémie primitive chez des sujets bien portants sont exceptionnels, si tant est qu'ils existent.

Que le prématuré présente un terrain particulièrement fragile n'est mis en doute par personne.

Les revêtements cutanés et muqueux n'ont pas encore atteint leur maturité pour jouer tant par leur état anatomique et physicochimique que fonctionnel, leur rôle de protection vis à vis des germes.

Les perturbations métaboliques dues à l'hypoxie fréquente, à l'immaturité des fonctions d'élimination et de détoxication, entraînant l'acidose, réalisent des conditions particulièrement favorables au développement de l'infection et plus particulièrement de l'infection à pyocyanique.

L'activité phagocytaire des polynucléaires est inférieure à celle du nouveau-né à terme, de l'enfant plus grand et de l'adulte. COCCHI et MARIANELLI (80) ont même pu montrer in vitro que les polynucléaires du nouveau-né à terme ou de l'adulte, détruisent le pyocyanique tandis que ceux du prématuré englobent le germe et se laissent détruire si bien qu'au bout de 2 h 30 à 3 h, ils ont diminué en nombre de façon importante et dans certains cas ont complètement disparu.

Les défenses humorales ne sont guère meilleures. Plusieurs études ont prouvé que les immunoglobulines, plus précisément les IgG sont transmises de la mère au foetus à travers le placenta au cours des dernières semaines de la gestation. Et le taux des gammaglobulines est en moyenne d'autant plus bas que l'enfant est de plus faible poids,que la grossesse a été interrompue plus tôt. Leur synthèse active par l'enfant ne commence que vers l'âge d'un mois. Plus bas encore se trouve le taux des IgM ou 19 S gammaglobulines, non transmissibles à travers le placenta mais dont la synthèse commencerait chez le foetus au cours des dernières semaines de la vie intra-utérine. Ces IgM, tout comme la properdine de nature voisine et dont le taux est également abaissé chez le prématuré, auraient une

activité anti-bacilles Gram négatifs.

La débilité du prématuré explique donc que celui-ci soit réceptif à un germe tel que le bacille pyocyanique au pouvoir pathogène somme toute assez faible.

3) Le rôle de l'équipement

Un troisième facteur est constitué par les conditions d'élevage des prématurés qui permettent la survie et la multiplication du pyocyanique, puis son inoculation aux enfants. Nous reviendrons sur ce problème au chapitre de la prophylaxie.

CHAPITRE III

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de l'infection à pyocyanique chez le prématuré sont polymorphes. Parmi les 8 observations que nous rapportons, on compte cinq états septicémiques, une méningite , une péritonite, une parotidite avec conjonctivite se compliquant d'une fonte purulente de l'oeil. La littérature médicale fait état de beaucoup d'autres localisations : stomatites, gastro-entérites, omphalites, lésions cutanées, otites, atteintes pulmonaires et de l'arbre trachéo-bronchique, arthrites... Les aspects cliniques prédominants varient d'ailleurs d'une étude à l'autre.

Traiter de l'infection à pyocyanique chez le prématuré revient donc à traiter de toute la pathologie infectieuse, voire non infectieuse de cet âge. Aussi nous nous contenterons de passer assez rapidement sur les différentes manifestations, en insistant uniquement sur les caractères qui nous semblent les plus spécifiques de l'infection à pyocyanique. Nous commencerons par les atteintes générales et terminerons par les atteintes plus localisées. Mais il n'existe , bien entendu, aucune cloison entre les différentes localisations. Elles peuvent coexister les unes avec les autres ou se compliquer les unes des autres. Une lésion cutanée, par exemple, pouvant être le point de départ d'une septicémie ou au contraire n'être que la manifestation cutanée de celle-ci.

A - LES SEPTICEMIES

L'infection générale à pyocyanique chez le prématuré sous forme de septicémie est l'une des plus fréquentes et des plus graves. Elle frappe avec prédilection les enfants les plus petits (poids inférieur à 1500 gr) ayant en général présenté des signes de

souffrance néonatale (58,90). Mais elle peut se voir également chez des prématurés plus gros dont la vie ne semblait en rien menacée.

Le début de ces septicémies se situe en général dans les premiers quinze jours de la vie. En moyenne au 6ème jour pour BUETOW et collaborateurs (58). Avant le 10ème jour pour Mc CRACKEN et SHINEFIELD (86), les formes débutant avant le deuxième jour ne se rencontrant que quand il existe des complications périnatales. Dans l'étude de CURTIN et collaborateurs (90), 12 fois sur 16 la mort par septicémie à Pseudomonas est survenue avant le 14ème jour. Pour JOCOBS (153), la maladie commence du premier au quinzième jour ; pour PANERO et GAMBASSINI (213) vers le 6ème-7ème jour. Dans tous nos cinq cas de septicémie, les premiers signes ont été notés entre le 7ème et le 11ème jour.

La durée d'incubation est difficile à déterminer et dans les cas où elle a pu l'être, elle apparaît variable. CATHALA et collaborateurs (70) considèrent qu'elle est de trois jours. Dans un de nos cas, elle ne semble pas dépasser les 24 heures. En tout cas on ne peut pas affirmer avec certitude qu'une septicémie néonatale observée dans les 2 à 5 premiers jours de la vie a été acquise avant la naissance.

Cette incubation est silencieuse. Mais dans un certain nombre de cas, les premiers signes d'atteinte générale surviennent après une localisation cutanée, ombilicale,otitique, digestive, oculaire..., méconnue, négligée ou insuffisamment traitée (195, 196...)

Le début peut être brutal. Un enfant qui semblait bien se porter devient subitement dyspnéique, prend un teint grisâtre et meurt en quelques minutes ou heures dans un état de collapsus avant qu'on n'ait eu le temps de réagir ou que le traitement commencé n'ait pu agir. Ce n'est qu'une notion d'épidémie qui pourrait faire suspecter le rôle du pyocyanique que les examens bactériologiques post-mortem mettent en évidence, l'examen anatomique montrant des lésions caractéristiques. Ces dernières peuvent même faire défaut, n'ayant pas eu le temps de se constituer (195). Ce qui semble être le cas dans

notre observation M. Mireille. La recherche systématique des germes après la mort permettrait de découvrir le rôle infectieux dans la mortalité néonatale plus souvent qu'il n'apparaît dans les statistiques. C'est ce qu'a montré un travail strasbourgeois sous la direction du Professeur ROHMER (239) et que retrouvent d'autres auteurs (37, 113, 210, 226)

Dans d'autres cas, rares chez le prématuré, le début est celui classique d'une septicémie avec température à 39°-40°, polypnée, cyanose, albuminurie.

Plus fréquent est le début progressif marqué par quelques signes neuro-méningés ou par une température irrégulière, des troubles digestifs banaux, une anorexie, quelques régurgitations. Parfois, c'est la courbe pondérale qui tarde à devenir ascendante ou qui s'aplatit.

Un début en deux temps est presque classique (77, 225) un court épisode infectieux s'améliore sous l'effet du traitement, puis il y a recrudescence des signes cliniques.

Quoi qu'il en soit de ces modes de début, rien, à l'exception des lésions cutanées d'ecthyma gangréneux, ne permet de distinguer cliniquement une septicémie à pyocyanique de l'infection déterminée par d'autres germes.

Les signes généraux

L'état général est constamment atteint de façon grave. La courbe pondérale a tendance à s'infléchir. Le teint est pâle, cyanotique , grisâtre, parfois verdâtre, surtout au visage et à la face interne des cuisses. La température peut être élevée, normale ou au contraire abaissée. Le rythme cardiaque est accéléré, les bruits du coeur sont assourdis. Il y a une nette tendance au collapsus.

Les manifestations digestives

Elles sont particulièrement fréquentes, même en dehors de toute localisation gastro-intestinale : difficultés alimentaires, régurgitations ou vomissements habituellement sans rien de spécifique, mais parfois brunâtres (98) ou hémorragiques (94, 225). Le ballonnement abdominal est signalé dans presque toutes les observations. Il peut être très important, avec peau fine luisante, les anses intestinales se dessinant sous la paroi abdominale qui est parfois oedématiée (70) surtout dans la région hypogastrique. Ce ballonnement s'observe aussi bien en cas de péritonite qu'en l'absence de celle-ci.

La diarrhée, souvent un des signes de début, est faite de selles nombreuses, grumeleuses ou franchement liquides, glaireuses, sanguinolentes. Certains auteurs insistent sur la couleur verdâtre (225, 229) ou vert bleu (98) de ces selles. Ces troubles digestifs entraînent une déshydratation rapide.

L'hépato-splénomégalie est parfois notée à l'examen clinique (78, 195, 196, 225...) mais n'est pas constante.

Les manifestations respiratoires

Presque constantes, elles dominent parfois la scène clinique. La respiration est rapide, superficielle, périodique, avec tirage sous costal et intercostal ; les pauses respiratoires sont fréquentes. Cette dyspnée est en rapport soit avec le ballonnement abdominal refoulant le diaphragme vers le haut, soit avec des localisations respiratoires infectieuses. Mais les signes physiques ne correspondent pas toujours aux signes anatomiques et il n'est pas rare que l'autopsie révèle des lésions cliniquement, voire radiologiquement (6) silencieuses. Cela est d'autant plus vrai que les lésions pulmonaires secondaires à une septicémie à pyocyanique sont volontiers peu volumineuses superficielles et disséminées.

Les manifestations neurologiques

La symptomatologie neurologique est très souvent au premier plan. L'enfant gémit, il est agité ou au contraire adynamique. Le tonus est instable. Du nystagmus, des paralysies oculaires peuvent survenir. Un état comateux peut ouvrir la scène clinique. Des convulsions généralisées ou localisées, des crises oculogyres attirent l'attention. Les réflexes archaïques sont abolis... Tous ces signes ne présument en rien de la présence ou de l'absence de méningite. La ponction lombaire doit être pratiquée au moindre signe anormal et le liquide céphalo-rachidien cultivé, qu'il soit purulent, hémorragique ou normal.

Les manifestations cutanées

Elles donnent un caractère particulier à l'infection à pyocyanique.

L'ecthyma gangrenosum ou ecthyma térébrant d'HITSCHMANN et EHLERS est la lésion typique décrite et rattachée à l'infection à Pseudomonas aeruginosa en 1890. La lésion apparaît dans un délai variable (quelques heures à quelques semaines) après le début de la maladie (140). Elle siège sur n'importe quelle partie du corps, mais se retrouve avec prédilection dans la région ano-génitale, à la face interne des cuisses et à la partie inférieure de l'abdomen, et aussi aux aisselles, dans le dos. Elle évolue en quelques heures. C'est d'abord une macule rouge qui se transforme en papule au centre de laquelle apparaît bientôt une vésicule sérohémorragique. Celle-ci ne tarde pas à se rompre, faisant place à une ulcération nettement limitée, avec un centre noirâtre, nécrotique et des bords arrondis. La lésion est entourée d'une étroite zone inflammatoire, éry thémateuse et la peau voisine est saine. La base est indurée. La nécrose centrale peut s'étendre en profondeur jusqu'aux muscles ou à l'os sous-jacent. Il n'y a pas de formation de pus.

Il existe habituellement plusieurs lésions de différentes tailles, quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre. Dans les cas non mortels, la nécrose s'élimine et laisse une ulcération hémorragique qui cicatrise lentement.

Le bacille pyocyanique pullule dans ces lésions, surtout quand elles sont jeunes et il y est facilement mis en évidence.

Si l'ecthyma gangréneux est pratiquement pathognomonique de l'infection générale à pyocyanique et permet dans certains cas d'en faire le diagnostic précoce et d'adapter la thérapeutique en conséquence (139), il n'est cependant pas constant. Il est même rare chez le prématuré. Nous ne l'avons observé dans aucun de nos cinq cas de septicémie.

ROTTINI (242) n'en trouve pas non plus dans ses dix sept cas de septicémie. Plusieurs autres auteurs en soulignent également l'absence (6, 66; 70, 214, 215, 229, 261...)

Bon nombre d'autres manifestations cutanées plus ou moins fréquentes sont signalées au cours des septicémies à pyocyanique. Elles n'ont pas de caractère spécifique, mais ont en commun qu'elles sont pour la plupart riches en Pseudomonas et que celui-ci peut donc facilement en être isolé.

L'une des plus fréquentes de ces lésions est constituée par le nodule sous-cutané (120, 139, 153, 195...). On l'observerait dans 28 pour cent des cas environ (MARKLEY dans HEFFNER et SMITH : 139). Ces nodules sont faits d'un centre nécrotique et sont recouverts d'une peau légèrement érythémateuse. Mais il n'apparaît jamais d'ulcération.

Des éruptions vésiculeuses, bulleuses, varicelliformes s'observent avec grande fréquence (78, 94, 98, 120, 131, 195, 214, 225...)

Citons encore :

- des pustules (90, 153, 186, 204)
- des érythèmes maculaires ou papuleux divers (78, 120, 153, 214, 225, deux de nos cas)

- du purpura pétéchial, ecchymotique ou escarrotique (78, 90, 153, 186, 195, 214, 225, 233)
- des abcès sous-cutanés métastatiques (70, 78, 86...)
- des troubles vasomoteurs pouvant aboutir à la gangrène sèche des extrémités (140, MIHLIT dans RASOAZANAPARA : 233)

L'ictère d'observation courante, à la période néonatale en particulier chez le prématuré, doit également faire penser à l'infection surtout à germes Gram négatifs (35, 58, 25, 78, 90, 136, 157, 204). Il serait alors d'installation brusque. Il est fait habituellement de bilirubine libre. Les mécanismes pathogéniques en cause s'intriquent les uns avec les autres : hémolyse, hépatite microbienne interstitielle diffuse ou en micro-abcès, angiocholite ascendante, hépato-stéatonécrose plus ou moins massive.

L'oedème enfin peut être un signe d'infection générale à pyocyanique. Il siège de préférence dans les régions hypogastriques , ano-génitales et aux membres inférieurs, mais peut être généralisé et évolue volontiers vers le sclérème (26, 120, 186, 195...). Nous l'avons observé deux fois sur cinq. Dans l'observation n°4, l'oedème s'est installé et a évolué en sclérème en l'espace de 24 heures. Dans l'observation n°5, l'oedème siégeait aux membres inférieurs et aux paupières. Mais au 14ème jour du traitement alors que les oedèmes avaient disparu, nous avons vu survenir des nodules sous-cutanés, évoluant sous forme d'abcès torpides, dans lesquels aucun germe n'a pu être mis en évidence (peut-être à cause du traitement antibiotique énergique). L'examen histologique d'un fragment de biopsie d'une de ces lésions conclut à une forme localisée, bénigne de sclérème néo-natal.

L'évolution

Il existe des cas de guérison de septicémie à pyocyanique chez le tout jeune enfant (70, 204..., notre cas n°5...) Mais l'évolution habituelle est rapidement fatale (90, 120, 204, 229, 230, 286) 40 pour cent de nouveau -nés en état de septicémie meurent le jour du début de leur maladie et plus de 50 pour cent dans les 48 heures. Nos 4 décès par septicémie sont survenus dans les 24 heures suivant le début clinique de la maladie.

Lorsque l'évolution est plus longue, les complications sous forme de métastases septiques viennent parfois dominer la symptomatologie clinique. On pourrait ainsi décrire des formes cardio-vasculaires, méningées, pulmonaires, entéritiques, etc... Ces formes ne diffèrent que peu des formes purement locales.

B - LES FORMES LOCALES

1) Les méningites

Les méningites à pyocyanique peuvent être primitives mais ne voient surtout comme complication d'un état septicémique (58, 6, 78, 113, 267 bis...) ou d'une infection voisine, cutanée, otitique (78, 148...). Le pyocyanique peut également gagner directement les méninges grâce à une malformation locale tel un myéloméningocèle (14, 153...) ou plus fréquemment encore par inoculation accidentelle au cours de manoeuvres instrumentales : ponction lombaire, intervention neurochirurgicale (85, 107, 137...)

La symptomatologie est soit bruyante (convulsions, coma, hémiplégie, hypertonie, hyperesthésie, tension de la fontanelle...) soit au contraire peu évocatrice (somnolence, adynamie, refus de boire...) ou camouflée par les signes de l'infection générale ou locale. Toute l'évolution peut même se dérouler en silence (263, notre cas 6)

Le diagnostic est possible grâce à la ponction lombaire qui ramène un liquide louche ou purulent, riche en polynucléaires et en albumine. Nous rappellerons ici que la ponction lombaire doit être facile chez le jeune enfant et qu'à la période néonatale le liquide ramené doit être cultivé même s'il paraît normal.

L'évolution est sombre, les méningites secondaires à une septicémie étant plus graves (86 pour cent de mortalité) que les autres (55 pour cent de mortalité d'après STANLEY : 267 bis). Les complications graves sont la règle : pyocéphalie (21, 50), hydrocéphalie (78, 94, 195, 233) encéphalopathie chronique (195,196)

2) Les atteintes respiratoires

Plus fréquentes dans certaines publications que dans d'autres, elles sont multiples. Relevons les rhinites asphyxiantes, inquiétantes, avec écoulement verdâtre (195,230).
Les laryngo-trachéo-bronchites ulcéreuses ou nécrosantes (74, 78, 230, 279...), les broncho-pneumonies compliquant les septicémies (6, 215, 230... deux de nos cas), les abcès pulmonaires (6, 122, 195, 261), les pyopneumothorax , les pleurésies purulentes (215..., un de nos cas).

La symptomatologie n'est pas spécifique : dyspnée, cyanose, pauses respiratoires, ballonnement abdominal. Les signes physiques sont discrets : une respiration plus ou moins rude, quelques ronchus , une accentuation ou une diminution du murmure vésiculaire (101, 225, 261...)

Les images radiologiques ne correspondent pas toujours aux lésions anatomiques. On a décrit des traînées hilifuges, de petites opacités irrégulières, à limites imprécises, disséminées au hasard ou au contraire groupées en condensations plus ou moins inhomogènes, des opacités pseudolobaires.

3) Les localisations digestives

Nous connaissons déjà la fréquence et l'importance des manifestations digestives au cours des infections générales à pyocyanique. On retrouve les mêmes signes (anorexie, vomissements, diarrhée, ballonnement abdominal) au cours des localisations gastro-intestinales qui sont beaucoup plus fréquentes que les septicémies.

Les muqueuses buccales sont le siège de lésions qui rappellent celles décrites au niveau de la peau. Dans la forme caractéristique, il s'agit d'ulcères à l'emporte-pièce, à tendance nécrotico-hémorragique. Ils siègent de préférence dans la région ptérygoïdienne (98), sur le voile du palais (78, 195...), sur les gencives. Ils peuvent évoluer en profondeur, entraînant une nécrose du maxillaire (6, 26, 195, 196) ou des muscles de la langue (153).

Ces lésions s'étendent sur tout le tractus digestif comme le montrent les examens autopsiques. Elles intéressent l'oesophage, le grêle et le colon (90, 120...). L'appendice n'est pas épargné (6, 14, 59, 215). Au niveau de l'intestin ces lésions peuvent favoriser le passage de l'air entre les couches musculaires réalisant le pneumatosis cystoïdes intestinalis. Les péritonites sont fréquentes avec ou sans perforation.

L'atteinte des glandes salivaires est une localisation sur laquelle AMIEL et collaborateurs (6) ont insisté récemment en décrivant cinq cas de parotidite. MONNET et collaborateurs (195) décrivent également un cas de parotidite avec fistulisation cutanée évoluant vers la guérison et un cas de sous-maxillite bilatérale se fistulisant dans la cavité buccale et se terminant par la mort. Nous rapportons nous-même un cas de parotidite.

Du point de vue clinique, ces atteintes de glandes salivaires se manifestent par un aspect très inflammatoire avec infiltration rouge et cartonée, englobant toute la région sous-mentale et cervicale d'un côté. Cet aspect diffère sensiblement de celui des autres lésions dues au pyocyanique et qui ont une

tendance plutôt ulcéro-nécrotique et hémorragique qu'inflammatoire. Du point de vue bactériologique, il y a association microbienne habituelle.

4) Les atteintes O.R.L.

Les localisations à la sphère otorhinolaryngologique sont connues de longue date. Pour certains auteurs, elles sont très fréquentes. Dans un laboratoire bactériologique de Liège en 1952, le pyocyanique est mis en évidence dans 45 pour cent des pus d'oreille (113). Sur 82 prématurés atteints d'infection à pyocyanique en l'espace de 4 ans, 40 ont une otite (195). De 1962 à 1965, sur 37 infections auriculaires du nouveau-né et du prématuré, le pyocyanique est en cause 32 fois (37). STRUWE (270) trouve également les otites à pyocyanique très fréquentes chez le prématuré.

Il s'agit habituellement d'otites moyennes, purulentes, sans particularité clinique, sauf peut-être une tendance à la chronicité. Elles peuvent se compliquer d'anthrite, de mastoïdite, de méningite ou de septicémie. Pour KERBY (161) 12,6 pour cent de bactériemies à pyocyanique chez l'enfant sont secondaires à une otite moyenne.

5) Les atteintes oculaires

Chez l'adulte le bacille pyocyanique peut être un hôte normal des culs-de-sac conjonctivaux (201) et donner lieu à des atteintes oculaires graves. L'ulcération cornéenne, avec le risque d'aboutir à la porte de la vision par taie cornéenne ou par panophtalmie purulente, est la manifestation commune. Dans presque tous les cas, on retrouve une lésion préalable entraînant une solution de continuité de l'épithélium cornéen. Qu'il s'agisse d'une kératite herpétique par exemple, d'une brûlure, d'un corps

étranger ou d'un acte chirurgical (1, 69, 96, 201, 209, 235, 287...)

L'oeil du prématuré et du nouveau-né est très souvent affecté par le pyocyanique. Sur 173 conjonctivites néonatales BETHENOD et collaborateurs (37) rencontrent le pyocyanique 59 fois. Ici, également, on retrouve un antécédent local : une conjonctivite chimique après prophylaxie par le nitrate d'argent, une conjonctivite bactérienne ou virale en l'absence de prophylaxie ou malgré celle-ci. Heureusement, il s'agit la plupart du temps d'une conjonctivite plus ou moins latente avec petit écoulement purulent dont l'examen permet d' isoler Pseudomonas aeruginosa. L'évolution est plus ou moins traînante avant que ne survienne la guérison (6, 195...). Nous en avons observées plusieurs ces derniers mois et qui ont très rapidement évolué de façon favorable.

Mais il faut savoir que chez les enfants prématurés, surtout chez ceux dont l'état est le plus précaire, l'infection oculaire à bacille pyocyanique peut avoir un pronostic non seulement visuel, mais encore vital. Malgré le traitement ou parce qu'elle a été négligée, la conjonctivite s'aggrave. L'écoulement purulent , jaune ou vert, est abondant. Les paupières sont le siège d'une importante inflammation avec oedème et rougeur. Et très rapidement, il apparaît sur la cornée une ulcération extensive. A ce stade, rarement la guérison sans graves séquelles est obtenue. Car l'évolution se fait vers une panophtalmie avec fonte purulente du globe oculaire (61, 137, notre cas). Parfois, une énucléation de propreté est discutée (61, 84, 102) afin d'éviter une septicémie. Mais souvent, celle-ci a déjà raccourci l'évolution en entraînant la mort (61, 84, 122, 142, 195).

6) Autres localisations

Plusieurs autres localisations ont été décrites. Nous ne reviendrons pas sur les lésions cutanées dont nous avons parlé dans le chapitre des septicémies. Signalons cependant les ompha-

lites, à l'origine de septicémies ou de péritonites.

Les atteintes cardiaques : endocardites avec localisation préférentielle sur la mitrale, péricardites relativement fréquentes (6, 195, 214, un de nos cas) dont le diagnostic peut être fait avant la mort, mais qui sont habituellement des découvertes anatomiques.

Les ostéomyélites et ostéo-arthrites sont des complications d'états septicémiques (186, 242).

L'infection urinaire à pyocyanique chez le nouveau-né est rare, contrairement à ce que l'on remarque chez l'enfant plus grand ou chez l'adulte. Cependant, des embolies septiques rénales sont signalées au cours des septicémies.

Mc CARTNEY et STEWART (68) rapportent un cas d'orchite...

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'infection par le pyocyanique est donc susceptible d'intéresser tous les organes. Mais malgré la multitude de formes cliniques ainsi réalisables, la lésion fondamentale est caractéristique et facilement reconnaissable à l'examen histologique. Elle est constituée par un foyer de nécrose centrale entourée de petites hémorragies. L'infiltration leucocytaire fait défaut ou est réduite à des éléments mononucléaires, les polynucléaires étant très rares et fortement altérés. On retrouve de nombreux bacilles dans la paroi des artérites entourant la lésion, principalement au niveau de l'adventice. Cette prolifération bactérienne entraîne une obstruction mécanique des vaisseaux dont la paroi est parfois nécrosée. Les veinules sont le siège de phénomènes de stase et de thrombose.

L'affinité du pyocyanique pour les vaisseaux explique le caractère nécrotico-hémorragique des lésions et fait comprendre

pourquoi la localisation la plus bénigne peut se terminer par un état septicémique des plus graves.

La lésion fondamentale se retrouve dans tous les tissus.

Au niveau des poumons l'aspect le plus couramment rencontré est fait de nombreux nodules superficiels sous-pleuraux disséminés dans l'un ou les deux poumons. Ces nodules de volumes variables sont les uns solides, les autres en partie liquides. La couleur en est jaunâtre ou verdâtre. Ils sont entourés d'une bordure ecchymotique et fourmillent de bacilles pyocyaniques.

L'entérite ulcéro-nécrotique, lésion presque spécifique du prématuré chez lequel elle se rencontre du 10ème au 30ème jour de la vie serait dans certains cas en relation avec Pseudomonas aeruginosa. Ce germe est mis en évidence par MORI (196 bis) dans un tiers des cas, d'autres germes et des virus étant isolés par ailleurs. Typiquement, ce sont des ulcérations à l'emporte-pièce, avec nécrose pariétale, siégeant sur le bord libre de l'intestin. L'étiopathogénie n'en est pas complètement élucidée. L'irritation neuro-végétative pourrait jouer un rôle , mais les vaisseaux mésentériques sont normaux, les follicules lymphatiques et les plaques de Peyer présentent tout au plus une minime réaction. Certains auteurs (196 bis, 229, 230, 270...) rapprochent ce phénomène, ainsi que l'ecthyma gangrenosum d'un phénomène deSchwartzman local.

Les toxines microbiennes jouent certainement un rôle dans le déterminisme de certaines lésions et de la mort lors des infections générales à pyocyanique (63, 72, 268). Les études de FISHER et ALLEN (114, 115) montrent que l'ulcération de la cornée est liée à la grande sensibilité de celle-ci à la collagénase du pyocyanique.

DIAGNOSTIC

En l'absence de lésions oculaires ou cutanéo-muqueuses typiques, poser cliniquement le diagnostic d'infection à pyocyanique est impossible. Il faut avoir recours aux examens complémentaires.

L'hémogramme

montre une anémie presque constante. HIRSZFELD et collaborateurs (140) insistent sur la leucopénie avec granulopénie, voire agranulocytose. En fait, la leucocytose est fort variable (25, 90, 98, 186, 242). Sur 90 états septicémiques à pyocyanique, KERBY (161) ne note que 3 granulopénies et 2 agranulocytoses. Dans notre observation n° 5, la leucocytose était importante. La thrombopénie a été signalée (14, 140, 153).

L'examen des urines

pourrait mettre en évidence dans certains cas, une albuminurie, une cylindrurie, une hématurie ou une leucocyturie.

Les examens bactériologiques

seuls permettent le diagnostic précis. Aussi faut-il savoir penser à l'infection devant tout prématuré qui présente des troubles inexpliqués même les plus minimes et les plus communs et multiplier les prélèvements pour des recherches de germes. Selon les cas, les cultures de sang, de liquide céphalorachidien, d'urines, de selles seront pratiquées, sans oublier de faire des prélèvements au niveau de la gorge, du nez, de l'ombilic et des lésions éventuelles.

Le diagnostic de l'infection à pyocyanique peut ainsi être porté lorsque Pseudomonas aeruginosa est isolé en culture pure chez un enfant présentant des signes patents d'infection générale ou

locale.

Dans certains cas, le rôle du pyocyanique est plus difficile à déterminer. Par exemple, les lésions caractéristiques faisant défaut , quelle est la part qui revient au pyocyanique dans le déclenchement d'une dyspepsie, d'une omphalite, d'une conjonctivite , d'une méningite ou d'une septicémie lorsque Pseudomonas est isolé en même temps que d'autres germes, colibacille pathogène, salmonelle,proteus, staphylocoque... ? D'autre part, à la période néonatale que penser d'une hémoculture montrant du pyocyanique chez un enfant cliniquement en parfait état ? S'agit-il d'une bactériémie passagère sans grande conséquence comme certains auteurs (3...) pensent qu'il peut en exister à cet âge ? S'agit-il d'une contamination du sang au moment du prélèvement ou après celui-ci ? S'agit-il d'une septicémie débutante et encore asymptomatique ? A notre avis, le danger de laisser évoluer une infection à pyocyanique commande de ne pas trop s'attarder en discussion de prendre le pyocyanique en considération et de mettre en route un traitement adéquat.

Nous ne discuterons pas non plus du diagnostic différentiel qui ferait passer en revue toute la pathologie, ou presque, du nouveau-né prématuré. Le problème est de savoir penser à l'infection et de chercher à la mettre en évidence en ayant en tête que les germes banaux, particulièrement les Gram négatifs, pas ou peu pathogènes chez l'enfant plus grand et l'adulte, sont souvent chez le nouveau-né et le prématuré à l'origine de manifestations infectieuses les plus graves.

CHAPITRE IV

T R A I T E M E N T

La gravité des infections à pyocyanique réside non seulement dans le fait qu'elles touchent avant tout les organismes les plus débilités, mais encore dans les difficultés de traitement qu'elles présentent. En effet, le pyocyanique est l'un des germes les plus difficiles à combattre par les antibiotiques d'usage courant à cause de son extrême résistance.

Les antibiotiques

Le tableau ci-après montre les résultats de l'étude de la sensibilité à quelques antibiotiques de 26 souches de pyocyanique isolées de produits pathologiques d'enfants nouveau -nés ou prématurés hospitalisés entre 1963 et 1967 à la Clinique Infantile de Strasbourg. Nous ne ferons de commentaires que sur les antibiotiques les plus couramment utilisés.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Pénicilline							-	-				-		
Diméthoxy-pénicilline							-	-				-		
Streptomycine	+	±	-	-	±	-	-	±	-	-	-	±	±	-
Chloramphénicol	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-	-
Auréomycine		-	-	-	+	±	-	±	-	-	-	-	-	±
Terramycine	-	-	-	-	+	±	-	±	-	-	±	±	-	±
Tétracycline		-	-	-	+	±	-	±	-	-	-	±	-	±
Mexocine		-	-	-	+	±	+	-	-	-	-	±	-	±
Framycétine		±	-	±	-	±	±	±	-	-	-	-	±	±
Kanamycine		±	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	±	+
Néomycine		±	±	-	-	+	-	+	-	-	-	-	±	+
Spiramycine						-	-							
Erythromycine						-	-							
Novobiocine		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colimycine	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Polymyxine		+											+	+
Nitrofurantoïne	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acide nalidixique						±	+	-	±	-	-	-	-	±
Oxacilline														
Ampicilline														
Gentamycine														

\+ : souches sensibles

± : souches peu sensibles

\- : souches résistantes

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	Souches sensibles	Souches peu sensibles	Souches résistantes	Souches testées
			−		−		−	−	−	−	−	0	0	10	10
				−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	11	11
−	−	−	−	±	±	±	−	−	±	−	±	2	9	15	26
±	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	+	1	4	21	26
−	−	−	−	±	±	±	−	−	−	−	±	1	7	17	25
±	−	−	−	±	±	±	±	−	−	±	±	1	12	13	26
−	−	−	−	±	±	±	±	−	−	−		1	8	15	24
±	−	−	−	±							±	2	5	11	18
−	±	±	−									4	5	8	17
±	±	−	−	+	+	+	±	+	±	+		10	6	8	24
−	±	±	−	+	+	+	+	+	±	+	+	10	6	9	25
				−								0	0	3	3
				−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	10	10
−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	0	1	24	25
+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	24	0	1	25
							±			+		4	1	0	5
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	1	24	25
+	−	±	+	−	−	−	−	−	−	−	−	3	4	14	21
				−	−		−	−	−	−		0	0	6	6
					−		−	−	−	−		0	0	5	5
							+			+		2	0	0	2

La pénicilline

Son activité a été testée sur 10 souches et s'est révélée constamment nulle. Tous les auteurs sont d'accord sur l'inactivité de la pénicilline sur Pseudomonas aeruginosa. Celui-ci est en effet doté d'une puissante pénicillinase qui désactive cet antibiotique au point qu'il n'a plus aucune action sur les germes associés au pyocyanique et qui lui sont habituellement sensibles (HARPER dans 128). Cependant, WEINSTEIN et collaborateurs (283) trouvent le pyocyanique sensible à des concentrations de pénicilline de l'ordre de 5000 à 10.000 U. par ml. Mais malgré la bonne tolérance habituelle à de fortes doses de pénicilline , on n'atteint pas de telles concentrations sanguines en thérapeutique humaine.

En clinique, on retrouve l'inefficacité de la pénicilline, voire le danger de son emploi. En effet, elle favorise les surinfections à pyocyanique (11, 134...) et peut servir de véhicule au germe qui est ainsi inoculé dans les muscles, le courant circulatoire ou les méninges au cours d'actes thérapeutiques.

L'érythromycine

Dans les 10 cas où elle a été étudiée, elle était inactive. BOURSE (48), WRIGHT , PETEE et FINDLAND (291), ZOCCHI (294) retrouvent les mêmes faits. BERTOYE et COURTIEU (36) sur 15 souches de pyocyanique en trouvent une seule légèrement sensible à l'érythromycine, les autres résistantes. Mais dans l'étude de PANERO et GAMBASSINI (213) 55,7 pour cent seulement des souches sont résistantes à l'érythromycine, les autres ayant une sensibilité moyenne.

Le chloramphénicol

Avec cet antibiotique, une seule souche est sensible, quatre le sont faiblement et 21 souches sont complètement résistantes. Pour BOURSE (48) sur 46 souches de pyocyanique étudiées, une seule était sensible à des concentrations de chloramphénicol utilisables en thérapeutique. ASAY et KOCH (14) trouvent 5 pour cent de souches sensibles. 54 des 60 souches de FIRKET et DOUHA (113) sont résistantes.

Les échecs thérapeutiques avec le chloramphénicol utilisé seul ou en association avec d'autres antibiotiques dans le traitement des infections à pyocyanique sont nombreux (41, 89, 204...) Cependant, les exigences de l'infection locale sont différentes et permettent parfois, en augmentant la concentration de l'antibiotique, d'obtenir quelques bons résultats (116).

La streptomycine

Sur nos 26 souches étudiées, 2 sont sensibles à la streptomycine, 9 de sensibilité faible et 15 résistantes. BERTOYE et COURTIEU (36) trouvent 50 pour cent de souches résistantes ; PANERO et GAMBASSINI (213) 64 pour cent ; BOURSE (48) 78 pour cent. La résistance du pyocyanique à la streptomycine augmente au cours des années. En effet, elle n'est pas naturelle comme celle à la pénicilline, mais acquise par mutation. ALEXANDER et LEYDY (2) ont décrit un mutant qui ne pouvait cultiver qu'en présence de fortes concentrations de streptomycine.

En clinique, il existe une discordance entre l'inefficacité in vitro et les résultats thérapeutiques (13, 95). Employée seule ou en association avec d'autres agents anti-infectieux, la streptomycine a à son actif quelques cas de guérison d'infections à pyocyanique, même septicémiques (90, 94). Mais l'espoir que cet

antibiotique faisait naître dans le traitement des infections à Pseudomonas aeruginosa (233) n'a pas été comblé.

La tétracycline et l'oxytétracycline

Elles ont une activité à peu près superposable sur nos souches dont une seule leur est sensible, les autres l'étant peu ou pas du tout. L'activité superposable de ces deux antibiotiques est retrouvée dans l'étude de BOURSE (48). Notons que LUTZ, SCHAEFFER et HOFFERER (180) ont trouvé que le pourcentage des souches de pyocyanique résistantes à la terramycine était en diminution à Strasbourg entre 1953 et 1957. En ce qui concerne la tétracycline 87 pour cent des souches étudiées par ZOCCHI (294) et 100 pour cent de celles de JONES et BARNES (153 bis) lui sont résistantes.

La framycétine et la néomycine

Sur 17 souches , 4 sont sensibles à la framycétine ; et sur 25, 10 le sont à la néomycine. Ces antibiotiques semblent donc dotés d'une certaine activité in vitro. BOURSE (48), LUTZ, SCHAEFFER et HOFFERER (180), ELIACHAR et collaborateurs (102) la leur reconnaissent. PANERO et GAMBASSINI (213) trouvent même que la néomycine est supérieure à la polymycine, ils ne rencontrent que 2 pour cent de souches de pyocyanique qui lui soient résistantes alors que les autres sont d'une grande sensibilité.

La Kanamycine

10 souches sur 24 lui sont sensibles. Mais pour BUETOW, KLEIN et LANE (58), elle est sans action sur le pyocyanique. Il y aurait des résistances croisées avec la néomycine.

La novobiocine

Elle est constamment inactive sur les 25 souches étudiées.

La colimycine

Son activité est testée sur 25 souches. Une seule lui est résistante, les 24 autres sensibles. C'est l'antibiotique le plus souvent actif sur nos souches. Cette grande activité in vitro sur le pyocyanique est affirmée par la plupart des auteurs (102, 111, 148, 180, 201, 230...). Cependant 16 pour cent des souches étudiées par PANERO et GAMBASSINI (213) lui sont résistantes.

Sur le plan clinique, la colimycine s'avère également très souvent active. Les guérisons obtenues par elle tant des septicémies, des méningites que des infections locales, ne se comptent plus. Cependant, les échecs sont loin d'être rares. Citons en quelques exemples chez le prématuré : CURTIN, PETERSDORF et BENNET (90) rapportent trois cas de septicémie à pyocyanique ayant évolué vers la mort malgré le traitement par la colimycine.

MONNET et collaborateurs (195) rapportent également des cas d'infection générale à pyocyanique dont l'évolution n'est aucunement influencée par un traitement de plusieurs jours par la colimycine.

La colimycine par voie générale et en injections sous-conjonctivales n'empêche pas la fonte purulente de l'oeil d'un enfant. (102)

Dans notre cas n°8, la conjonctivite à pyocyanique s'installe alors que l'enfant est sous perfusion intraveineuse de colimycine et malgré une dose de cet antibiotique de plus de 100.000 U par kilo elle évolue vers la fonte purulente de l'oeil.

AMIEL et collaborateurs (6) sont franchement pessimistes : ils obtiennent seulement quatre bons résultats sur quinze

infections graves néonatales à pyocyanique traitées par la colimycine à fortes doses et le plus souvent par voie veineuse.

La polymyxine

La sensibilité à cet antibiotique n'a été étudiée que cinq fois. Quatre fois l'activité était bonne, une fois elle l'était un peu moins. Une multitude d'auteurs pensent qu'avec la colimycine, c'est l'antibiotique le plus actif sur le pyocyanique. Mais il existe également des souches qui lui sont résistantes (148) Le pourcentage de ces souches atteint 47 dans l'étude de ZOCCHI (294). Il peut être encore plus élevé : 80 dans l'étude de PANERO et GAMBASSINI (213), 100 dans celle de ERWIN et collaborateurs (106).

En thérapeutique clinique les résultats obtenus sont parfois spectaculaires. KALMAR et OTT (155 bis) par exemple, obtiennent avec la polymyxine B 85,7 pour cent de guérisons dans les méningites à pyocyanique. Mais ici aussi les échecs sont notés (139, 26...)

Les pénicillines semi-synthétiques

Elles n'ont aucune action sur Pseudomonas aeruginosa aux concentrations thérapeutiques. L'activité de l'oxacilline testée sur 6 souches est nulle, celle de l'ampicilline sur 5 souches également.

Les dérivés de la céphalosporine C

La céphaloridine et la céphalotine sont inactives sur le pyocyanique. Leur activité n'a pas été testée sur nos souches. Mais toutes les souches étudiées par BONIECE et collaborateurs (44), CHANG et WEINSTEIN (71), GRIFFITH et BLACK (130),

HERREL et collaborateurs (139 bis) sont résistantes. Mais il existe une synergie d'action entre la céphalotine et la colimycine (196ter) et surtout entre la céphalotine et la polymyxine (1 bis).
Le Keflin permet donc, ce qui est d'un grand intérêt, de réduire de façon importante, la dose totale de polymyxine dans le traitement des infections systémiques graves.

La gentamycine

C'est l'antibiotique le plus récent qui soit actif sur le pyocyanique. Son activité n'a été étudiée que sur deux de nos souches et elle était bonne. Pour JAO et JACKSON (150) cette activité est égale ou supérieure à celle de la colimycine et de la polymyxine.

De bons résultats ont été obtenus dans le traitement des septicémies à pyocyanique chez les brûlés (268). KLEIN et collaborateurs (163 bis) ont guéri une méningite à pyocyanique chez un enfant prématuré ayant un myéloméningocèle par injections intraventriculaires de gentamycine.

Autres substances antiinfectieuses

Les sulfamides

L'activité des sulfamides sur le pyocyanique est inconstante (36, 82, 279...). Mais BRUNIQUEL (57 bis) en pratique gynécologique et obstétricale obtient des résultats spectaculaires et rapides avec le sulfadiméthyloxazol (Justamil).

La nitrofurantoïne

Elle est presque constamment dénuée d'activité vis à vis de pyocyanique dans notre étude . Une seule souche sur 25 lui est faiblement sensible, les autres résistantes. Mais BURNS et RHODES (61) ont décrit une souche qui n'était sensible qu'à elle.

L'acide nalidixique

Sur 21 souches étudiées, 3 sont sensibles, 4 peu sensibles et 14 insensibles.

En résumé, certains antibiotiques, la néomycine, la framycétine et la Kanamycine et peut-être d'autres peuvent avoir une certaine activité sur Pseudomonas aeruginosa. Mais nous ne disposons que de deux antibiotiques qui soient assez régulièrement actifs : la polymyxine et la colimycine. Il semble qu'on doive leur adjoindre la gentamycine.

La polymyxine

Les polymyxines sont des polypeptides basiques produits par Bacillus polymyxa.Leur découverte remonte à 1947. Ce sont des substances de composition chimique voisine mais différente. Actuellement, la polymyxine B est la plus utilisée en thérapeutique humaine, habituellement sous forme de sulfate. Elle paraît la moins toxique. Elle exerce une activité bactéricide sur la plupart des germes Gram négatifs. Elle agirait sur le pyocyanique en accroissant la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui entraîne la lyse bactérienne avec libération des constituants solubles.

Non absorbée dans l'intestin, elle doit être administrée par voie parentérale dans le traitement des affections systémiques. D'autre part, le peu de diffusion du sang vers les espaces méningés, les liquides articulaires et pleuraux entraîne la nécessité d'injections locales dans les séreuses et plus particulièrement la voie intrathécale dans les méningites à pyocyanique.

La voie intramusculaire peut entraîner de la douleur au point d'injection. Mais c'est surtout le rein qu'il faut savoir surveiller, car, lorsque les doses utilisées sont importantes, on observe souvent de l'albuminurie, une hématurie, une cylindrurie, voire une augmentation de l'urée sanguine. Ces troubles sont réversibles quand le traitement n'est pas trop prolongé. L'atteinte de l'audition est plus permanente ; elle peut compliquer à la fois le traitement par voie générale et le traitement par voie intra-rachidienne. Des nausées, des vomissements et des diarrhées ont été décrits lors des traitements par voie orale.

Doses utilisées chez le nouveau-né et le prématuré :

- par voie intramusculaire :
  1,5 à 2,5 mg/kg/j. en trois injections
  HOFFMAN et FINBERG (142) proposent des doses de 4 à 5 mg/kg/j dans les cas où l'amélioration ne se produit pas de façon rapide avec des doses plus faibles

- par voie intra-rachidienne :
  2 mg en une injection une fois par jour ou une fois tous les deux jours. On préparera pour cet usage à l'aide de la poudre stérile et de soluté salé isotonique, une solution contenant 0,5 mg de polymyxine par centimètre cube.

- par voie buccale :
  10-20 mg/kg/24 h
  Mais lorsque des ulcérations intestinales sont suspectées, le produit pouvant alors passer dans la circulation, il semble préférable d'employer des doses plus faibles. Des doses de 2,5 mg/kg/24h permettent parfois de venir à bout d'infections entérales à pyocyanique.

- La polymyxine B peut encore être utilisée dans le traitement local des affections cutanées, oculaires, otorhinolaryngologiques. Il existe des préparations prêtes à l'emploi dans le commerce. On peut aussi préparer des solutions à 0,1-1 pour cent (50 mg de poudre stérile dans 50 à 5 cc)

La colimycine

La colimycine ou colistine découverte en 1950 par KOYAMA est extraite des cultures d'Aerobacillus colistinus. Ce serait un membre du groupe des polymyxines (18), elle serait même identique à la polymyxine E (285). C'est également un antibiotique néphrotoxique mais plus maniable que la polymyxine B. La moindre toxicité de la colimycine tiendrait au fait que par voie générale elle est utilisée sous forme de colistiméthate moins toxique que le sulfate. Mais on a décrit des accidents neurologiques (apnées, convulsions...) quand de fortes doses sont administrées.

La colimycine ne traverse pas non plus la barrière digestive. La diffusion dans le liquide céphalorachidien est insuffisante comme l'a montré à plusieurs reprises un travail non publié de la Clinique Infantile de Strasbourg.

Doses utilisées chez le prématuré et le nouveau-né :

- voie intramusculaire et intraveineuse :
  50.000 à 100.000 U/kg/24 h
  Dans les infections graves, on peut être amené à dépasser ces doses. C'est ainsi que dans notre observation n°8, une dose de 200.000 U a été administrée quotidiennement à un enfant pesant près de 1300 gr. AMIEL et collaborateurs (6) utilisant 600.000 U/ j par voie veineuse chez un enfant pesant moins de 2500 gr ont pu obtenir la guérison d'une localisation pulmonaire, alors que la dose quotidienne de 300.000 U semblait inefficace.

- voie intra-rachidienne :
  10.000 à 20.000 U/j

- voie orale :
  125.000 à 250.000 U/kg/24 h

- usage local :
  Il existe des préparations dans le commerce. A défaut , des solutions peuvent être réalisées:1.000.000 U dans 20 à 50 cc d'eau distillée ou de soluté salé isotonique.

La gentamycine

Découverte en 1963 par WEINSTEIN, elle est élaborée par deux micro-organismes : Micromonospora purpurea et Micromonospora echinospora. Elle est utilisée sous forme de sulfate en injections intramusculaires, très rarement par voie veineuse.

A fortes doses qui réalisent des concentrations sanguines de l'ordre de 8-10 mcg /ml, elle peut entraîner des lésions cochléaires et surtout vestibulaires sévères.

Chez le grand nourrisson et l'enfant plus âgé, la gentamycine est administrée à raison de 1,2 - 2,4 mg/kg/j. sans effet secondaire. Chez le nouveau-né et le prématuré, la posologie n'est pas encore bien codifiée. Rappelons cependant que NEWMAN et HOLT (205) l'ont utilisée chez les nouveau -nés à la dose de 1 - 2 mg/kg/24 h en injections intramusculaires, trois fois par jour et en injections intraventriculaires quotidiennes de 0,1 à 1 mg. Ils auraient eu de bons résultats sans complication thérapeutique.

La gentamycine est présentée en France sous forme de solution prête à l'emploi pour injections intramusculaires. Cette solution serait trop irritante pour les méninges. NEWMAN et HOLT ont employé de la poudre de sulfate de gentamycine qu'ils ont diluée dans de l'eau stérile pour obtenir une solution titrant 1 mg de gentamycine base par cc.

INDICATIONS

L'infection générale

Quand un nouveau-né prématuré est infecté ou suspect de l'être, il convient d'entreprendre en multipliant les prélèvements, des recherches bactériologiques avec étude de l'antibiogramme. En attendant les résultats du laboratoire, un traitement anti-infectieux est mis en route. Le choix des antibiotiques est guidé par la fréquence des germes rencontrés dans chaque service ou par une notion d'épidémie. Nous pensons que la fréquence et la gravité des infections à germes Gram négatifs et à staphylocoques à la période néonatale justifient l'emploi de certaines associations (colimycine et une pénicilline par exemple). Si la gentamycine se confirme à la fois très maniable et très active contre les germes Gram négatifs dont le pyocyanique et les germes Gram positifs dont le staphylocoque, elle aura là l'une de ses indications.

Une fois le germe isolé et l'antibiogramme déterminé , un ajustement thérapeutique peut être nécessaire.

Les septicémies à pyocyanique doivent être traitées avec de fortes doses d'antibiotiques en en associant deux ou trois. Rappelons ici les associations polymyxine - céphalotine, colimycine-céphalotine, polymyxine-streptomycine... On évitera cependant d'associer des antibiotiques dont les toxicités peuvent s'additionner telles la polymyxine et la kanamycine.

De l'avis de la plupart des auteurs (14, 16, 26, 137...) des mesures visant à renforcer les défenses générales sont d'un grand intérêt : transfusion de sang, administration de gamma-globulines, de plasma. Une oxygénation correcte et un apport calorique suffisant sont également d'une grande importance.

Signalons que certains auteurs (201...) ont utilisé des bactériophages avec des résultats satisfaisants.

Les méningites

Seules ou associées à d'autres localisations, elles doivent être traitées comme des affections systémiques. Mais comme les principaux antibiotiques actifs sur le pyocyanique diffusent mal dans le liquide céphalo-rachidien, les injections intra-rachidiennes ou intra-ventriculaires sont nécessaires.

Les infections locales

Les infections locales, otites, rhinites, conjonctivites... lorsqu'on est sûr qu'elles sont strictement circonscrites peuvent bénéficier du seul traitement local, tout en surveillant étroitement l'enfant. Dans le cas contraire ou s'il apparaît le moindre signe suspect de généralisation, il est prudent d'associer au traitement local, des antibiotiques par voie générale.

Dans les infections gastro-entériques, il est évident qu'aux antibiotiques doivent être associés le traitement diététique et la correction des perturbations hydro-électrolytiques éventuelles.

Les rhinites, les otites sont traitées par des gouttes locales de colimycine,de polymyxine ou d'autres antibiotiques suivant les résultats du laboratoire. L'évolution est habituellement favorable lorsque les antibiotiques adaptés sont utilisés. Par contre, si l'otite est traitée à l'aveuglette par le chloramphénicol ou d'autres antibiotiques auxquels le pyocyanique n'est pas sensible, l'évolution devient traînante et des complications graves peuvent survenir.

BURNS et RHODES (61) guérissent des conjonctivites à pyocyanique chez les prématurés par instillations oculaires toutes les demi-heures de solutions de polymyxine B à 0,1 - 0,2 pour cent. CORCELLE et collaborateurs (84) obtiennent des guérisons de conjonctivites à pyocyanique toujours chez le prématuré par instillation locale de Bacicoline (colimycine + chloramphénicol + hydrocortisone). AUSSANNAIRE et collaborateurs (16) viennent à bout d'une blépharo-

conjonctivite bilatérale d'aspect nécrosant par des collyres de colimycine, de polymyxine et de néomycine associés à l'administration par voie générale de colimycine, d'oxacilline, d'amycilline, de streptomycine et à des transfusions, des gamma-globulines. ELIACHAR et collaborateurs (102) pratiquent des injections sous-conjonctivales quotidiennes de 200.000 U de colimycine associées à des instillations locales de néomycine et à l'administration par voie générale de colimycine et de méthicilline. Chez l'adulte des injections sous-conjonctivales de 20-25 mg par jour de polymyxine donnent parfois des résultats spectaculaires dans les ulcères cornéens à pyocyanique.

Chez le prématuré, l'instillation locale d'antibiotiques dont l'activité à été testée par l'antibiogramme entraîne dans l'immense majorité des cas la guérison des conjonctivites à pyocyanique. Le nombre des instillations est habituellement de 6 à 12 par 24 heures, mais il peut être nécessaire de l'augmenter (61). Si l'évolution est traînante et à plus forte raison gravative, il faut savoir recourir au traitement par voie générale et pratiquer des injections sous-conjonctivales de colimycine ou de polymyxine avant que n'apparaisse l'ulcération cornéenne. Car à ce stade les antibiotiques, même en stérilisant les lésions, n'ont aucune action sur la protéase pyocyanique qui continuera d'agir.

L'infection oculaire montre assez combien il est important de prendre au sérieux chez le prématuré la moindre infection causée par le pyocyanique. Nous pensons même que les enfants porteurs sains de pyocyanique, parce qu'ils peuvent finir par développer une maladie grave et parce qu'ils peuvent être à l'origine d'une épidémie, doivent être traités sans négligence.

Disons encore que Pseudomonas aeruginosa étant souvent associé à d'autres germes, ceux-ci doivent également être visés par le traitement antibactérien.

Enfin, pour éviter la dissémination par voie sanguine à partir d'une lésion localisée, il peut être nécessaire de

recourir à l'ablation chirurgicale de celle-ci.

Les difficultés de diagnostic précoce (pauvreté et non spécificité des signes) et de traitement (nécessité de fortes doses d'antibiotiques toxiques et peu maniables) de l'infection à pyocyanique chez l'enfant prématuré font comprendre l'importance de la prophylaxie anti-infectieuse à cette période de la vie.

CHAPITRE V

P R O P H Y L A X I E

A - MODES DE CONTAMINATION

L'infection néonatale peut se contracter avant, pendant et après l'accouchement.

1 - L'infection anténatale

La contamination du produit de la conception pendant la gestation n'est mise en doute par personne. Elle est virale (rubéole, maladie des inclusions cytomégaliques...) bactérienne (tuberculose...), parasitaire (toxoplasmose, paludisme, trypanosomiase...) ou mycotique (candidose...). Elle peut entraîner l'avortement, l'accouchement d'enfants morts-nés, malformés ou infectés, et aussi prématurés. L'infection est en effet l'une des causes reconnues de la prématurité.

L'infection s'acquiert in utero soit par voie sanguine, soit par voie amniotique.

Par voie sanguine

grâce à un état septicémique de la mère ou à des états bactériémiques de la fin de la grossesse favorisés par les infections intestinales et urinaires, les germes traversent le placenta et arrivent au foetus par le cordon ombilical. Les lésions chez le foetus prédominent alors au niveau du foie, des méninges, des surrénales (249). A la naissance, on peut retrouver des lésions du placenta et du cordon avec possibilité d'y mettre en évidence les germes responsables (27 bis).

En ce qui concerne l'infection à pyocyanique, un

certain nombre d'observations pourraient faire penser à ce mode de transmission.

On peut citer l'observation de KRAUS et HUNTER (164 bis) concernant un enfant né à terme et décédé à la 20è heure d'une septicémie à pyocyanique ; sa mère avait présenté la veille de l'accouchement des frissons et une diarrhée à pyocyanique.

NICORA et SANNA (206) publient en 1952 l'observation d'une femme qui, ayant présenté une septicémie à pyocyanique meurt après expulsion d'un foetus du cinquième mois chez lequel Pseudomonas est mis en évidence.

STOUGH et SHINNER (269) rapportent en 1956 un cas semblable. A la suite d'une septicémie, une femme accouche d'un mort-né de 2570 gr chez lequel le pyocyanique est retrouvé.

BRET (50) décrit en 1963 le cas d'une méningite à pyocyanique d'évolution fatale chez un nouveau-né dont la mère avait présenté la veille de l'accouchement des céphalées et de la fièvre. Et quatre jours après l'accouchement, les frottis d'exsudat exo et endocervical permettent d'isoler un Pseudomonas de même souche que celui de l'enfant.

Mais dans ces observations, y compris celle de STOUGH et SHINNER où des bacilles, vraisemblablement pyocyaniques, ont été trouvés dans le cordon, les lésions prédominent sur la peau, les muqueuses digestives et les poumons. Ce qui suggère plutôt le deuxième mode de contamination : la voie amniotique.

La voie amniotique

Le foetus est contaminé par un liquide amniotique infecté. Les lésions siègent de préférence sur le revêtement cutané, dans la sphère ORL, sur les muqueuses digestives et au niveau des poumons. L'infection digestive et pulmonaire serait favorisée par les mouvements de déglutition et d'inhalation qui peuvent survenir normalement en fin de grossesse.

Le liquide amniotique est infecté par un foyer d'endométrite qui se propage de proche en proche aux membranes et au liquide (49, 125). Ce foyer d'endométrite peut être lui-même antérieur à la grossesse (cas fréquent dans la tuberculose : 277) ou être secondaire, soit à une infection ascendante à partir du vagin, soit à une bactériémie maternelle dont il est une localisation métastatique.

Le liquide amniotique peut encore être infecté de manière directe par les germes ascendants. Cette contamination pourrait se faire avec membranes intactes (147, 265) mais elle se fait habituellement après rupture des membranes lorsqu'il s'écoule un certain délai entre cette rupture et l'expulsion. Ce délai est variable : 3 à 24 heures selon les auteurs. RISACHER (236) faisant des prélèvements aseptiques de liquide amniotique au cours des césariennes trouve que trois heures après rupture de la poche des eaux, le liquide est contaminé dans la moitié des cas et que dix heures après il l'est constamment. LEBERZ et collaborateurs (173) comparant un groupe d'enfants nés au bout d'un temps de latence après rupture des membranes et un groupe témoin d'enfants nés peu de temps après cette rupture trouvent que la mortalité infectieuse est plus élevée dans le premier groupe et qu'elle augmente fortement quand le temps de latence est de 24 heures et plus.

Les observations d'infections néonatales à pyocyanique acquises par voie amniotique avec ou sans mention de rupture prématurée des membranes sont nombreuses.

HEFFNER et SMITH (139) publient en 1960 l'observation d'un enfant né deux jours après rupture des membranes et à la suite d'un travail de 20 heures. La culture de liquide amniotique, du cordon, les frottis d'aisselle et de bouche, permettent d'isoler du pyocyanique en culture pure. L'enfant développe une septicémie à pyocyanique et meurt rapidement.

Mc CRACKEN et SHINEFIELD (86), moins de 6 heures après leur naissance, trouvent du pyocyanique dans le sang de deux enfants nés après rupture prématurée des membranes.

Citons encore cette observation d'AMIEL et collaborateurs (6) : un prématuré né 4 jours après rupture des membranes meurt de septicémie à pyocyanique au bout de deux jours avec lésions digestives et bronchopulmonaires prédominantes.

Nous pourrions en citer d'autres (6, 215, 227...)

2 - L'infection périnatale

Elle est acquise au cours du travail. En fait, elle est souvent amniotique, le travail long étant un facteur favorisant qui augmente les risques de contamination du liquide. Les examens répétés ou non aseptiques jouent le même rôle. La souffrance foetale avec anoxie risque d'autre part de faire déclancher trop tôt des mouvements respiratoires importants entraînant l'innondation pulmonaire par des produits septiques. Enfin, le nouveau-né peut contracter l'infection au cours de son passage par le vagin. Mais ce mode de contamination est contesté par certains tel BLANC (40) qui ne trouve aucune différence du point de vue infectieux entre les enfants nés par césarienne et ceux nés par voie vaginale.

En résumé, l'infection à pyocyanique pourrait être acquise avant la naissance par voie transplacentaire ; elle l'est certainement tant avant que pendant l'accouchement par infection amniotique. Celle-ci est favorisée par l'infection maternelle génito-urinaire , entérale ou générale, par la rupture prématurée de la poche des eaux et par le travail prolongé.

3 - L'infection post-natale

Certes la contamination pré et périnatale est possible mais l'infection néonatale à pyocyanique s'acquiert dans la grande majorité des cas après la naissance. En effet, dès sa sortie de l'utérus, le nouveau-né est exposé à de nombreuses sources

de contamination. Et il risque de s'infecter d'autant plus facilement que son état est plus précaire et nécessite plus de soins, donc des contacts plus fréquents avec un matériel toujours plus abondant et plus complexe : sondes veineuses, artérielles, gastriques ou trachéales, équipement de monitoring, appareils de réanimation, d'oxygénation, incubateurs, manoeuvres instrumentales diagnostiques et thérapeutiques...

BASSET et collaborateurs (21) notent que le risque d'infection à Pseudomonas augmente avec la durée du séjour des enfants à l'hôpital. RAGAZZINI (229), ALISON et ROSSIER (5 bis) font la même constatation. Sur nos 28 enfants chez lesquels le pyocyanique a été mis en évidence, 3 seulement en ont été trouvés porteurs avant le 5è jour et la plupart des prélèvements pratiqués peu de temps après l'admission en étaient exempts.

Les sources de contamination sont multiples :

a - Humaines

- Les enfants sains ou malades peuvent être à l'origine d'épidémies d'infections à pyocyanique dans des services de prématurés (98).

- Le personnel soignant (médecins ou puéricultrices) a été mis en cause, mais moins souvent que lors des infections à staphylocoques. KWANTES (167) cite à l'origine d'une épidémie une puéricultrice atteinte d'une pyélocystite à pyocyanique. JOCOBS (153), lors d'une enquête dans un hôpital à la suite d'une épidémie d'infection à pyocyanique dans le service de prématurés, met en évidence Pseudomonas aeruginosa dans le nez d'un radiologue, d'une infirmière, d'un garçon de salle et d'un médecin du pavillon thoracique. Lors de la petite épidémie de 1963, notre enquête n'a pas permis de retrouver le pyocyanique parmi les membres du personnel.

- Les visiteurs n'étant pas admis dans les services des prématurés, ou n'entrant pas en contact avec les enfants, ne jouent habituellement aucun rôle. Nous pouvons cependant rapporter

ici les observations de KWANTES (167) : entérites, otites et conjonctivites chez des enfants dont les mères avaient des mastites à pyocyanique.

b - L'air

Des prélèvements dans l'air à différentes saisons et à des endroits les plus divers (aux abords des villes, en forêt vierge, en pleine mer) ont permis à MAISONNET (182) de montrer qu'une humidité de l'air supérieure à 70 pour cent favorise la concentration des germes et que le nombre de ceux-ci augmente par temps chaud. L'atmosphère chaude et humide est particulièrement favorable au développement du pyocyanique (267 bis). HOFFMAN et FINBERG (142) pensent qu'elle est responsable en 1955 d'une importante augmentation des infections à pyocyanique dans leur service de nouveau -nés.

c - L'équipement

Mais c'est le matériel d'équipement qui constitue la principale source de contamination par les germes Gram négatifs, et en particulier par le pyocyanique. Citons quelques exemples :

FOLEY et coll aborateurs (119) trouvent dans les incubateurs et dans l'eau dite stérile employée pour nettoyer les yeux des enfants, un achromobacter responsable d'une épidémie de septicémies.

Lors d'une épidémie de méningites à flavobactéries dans une pouponnière de nouveau -nés, le germe est retrouvé dans le brise-jet d'un robinet de la salle d'accouchement (63).

Un parabactrum aerogenoides donnant lieu à des méningites, septicémies et encéphalites hémorragiques est découvert par RANCE et collaborateurs (231) dans les conduites d'air des incubateurs (Isolettes).

Du proteus responsable d'une épidémie dans un service de nouveau -nés est trouvé par BECKER (23) dans les barboteurs à eau

des incubateurs.

SEVER (257) trouve l'équipement d'humidification des incubateurs (Isolette et Armstrong) et des distributeurs d'oxygène fortement contaminés par des germes Gram négatifs dont le pyocyanique.

Du pyocyanique est retrouvé par WILSON , NELSON, PHILLIPS et BOAK (290) dans les brise-jets des robinets, les éviers, les éponges pour nettoyer ceux-ci, les sondes de gavage.

KRESKY (165) cite parmi le matériel le plus souvent souillé par le pyocyanique l'eau supposée stérile, le matériel d'aspiration, les tubulures en caoutchouc, les masques faciaux des appareils de réanimation, le système d'humidification des Isolettes, les éviers.

Pour ROGERS (238) le pyocyanique est l'agent de contamination le plus dangereux à la clinique infantile de BIRMINGHAM. Il le retrouve dans les sondes d'aspiration et dans les aspirateurs. BASSET et collaborateurs (21) retrouvent également du pyocyanique dans les aspirateurs.

Au cours d'une épidémie à pyocyanique dans un service de prématurés, l'eau d'humidification et les poignets de quatre incubateurs, le masque d'un BIRD , deux appareils de réanimation sur trois, sont chargés de germes (20).

AMIEL et collaborateurs (6) mettent en évidence du pyocyanique dans les sondes de gavage, dans les bacs à eau des incubateurs,dans l'eau dite stérile.

RUBBO et collaborateurs (243 bis) trouvent les aspirateurs des services de nouveau -nés prématurés très fortement contaminés par du pyocyanique.

AYLIFFE et collaborateurs (17) dans un service de neurochirurgie retrouvent le pyocyanique dans les éviers, la baignoire, les distributeurs de savon, la brosse employée comme blaireau lors du rasage du crâne avant les interventions, les brosses à ongles...

MOFFET , WILLIAMS et ALLAN (193) montrent que les nébulisations peuvent disséminer l'infection.

Lors de la petite épidémie à pyocyanique de 1963, dans le service des prématurés de la clinique infantile de Strasbourg, Pseudomonas a été trouvé dans du sérum physiologique dit stérile.

Nous n'allons pas multiplier les exemples. Ce qui ressort de la plupart des enquêtes épidémiologiques c'est , d'une part la rareté avec laquelle le pyocyanique est mis en évidence, dans les poussières et l'air secs, milieux dans lesquels il ne peut survivre longtemps (145, 176, 228) d'autre part au contraire la grande fréquence avec laquelle on le retrouve dans des endroits humides (eau "stérile", robinets, lavabo, brosses à mains et à ongles, dispositif d'humidification des incubateurs et des distributeurs d'oxygène, matériel servant à l'aspiration, matériel stérilisé par ébullition et sur lequel il persiste constamment un peu d'eau, tubulures en caoutchouc...)

On peut dès lors comprendre que les mains souillées au moment du lavage et du brossage transmettent le germe aux enfants et le disséminent dans le service ; que des manoeuvres de gavage, de réanimation, des gestes diagnostiques ou thérapeutiques soient des occasions de contamination des malades. Ainsi, par exemple, la souillure des humidificateurs d'oxygène entraînera une contamination par voie pulmonaire et entretiendra un état d'épidémie ou d'endémie d'autant plus facilement que dans certains services on se contente seulement d'ajouter l'eau dans les réservoirs lorsque le niveau y a baissé. Les sondes d'aspiration ensemenceront de germes les voies aéro-digestives d'autant plus que les manoeuvres d'aspiration sont loin d'être toujours respectueuses des règles de l'asepsie. Et quand les humidificateurs et les sondes sont bien entretenus , il reste encore toute la tuyauterie de caoutchouc dont on ne prend soin que rarement et que dans certains services on utilise bien souvent d'un malade à l'autre sans stérilisation, en raison de la détérioration du caoutchouc après stérilisation répétée, ni

même nettoyage préalable. Or, il est prouvé en ce qui concerne les aspirateurs qu'au moment de l'arrêt de l'aspiration les sécrétions aspirées peuvent refluer des tuyaux vers la sonde. RUBBO et collaborateurs (243 bis) ont en outre montré que l'air sortant de l'aspirateur peut disséminer les germes comme un aérosol.

B - MESURES PROPHYLACTIQUES

Les mesures prophylactiques viseront donc l'infection pré et périnatale et l'infection post-natale.

1 - Prophylaxie pré et périnatale

La prophylaxie avant la naissance est du domaine du gynécologue. C'est l'hygiène de la grossesse.

Toutes les injections génitales de la mère méritent d'être soigneusement traitées avant et pendant la grossesse. Au cours de la grossesse toutes les infections urinaires ou entérales, tous les écoulements vaginaux doivent être pris au sérieux, les germes responsables autant que possible mis en évidence et leur sensibilité aux antibiotiques testée. Et il faut toujours avoir en tête que les germes banaux, peu pathogènes pour la mère peuvent être redoutables pour l'enfant.

SMITH (dans PETERSDORF et collaborateurs 221) considère qu'une pyrexie chez la mère et un rythme cardiaque foetal supérieur à 160 pulsations par minute, pendant plus de IO minutes sont en faveur de l'infection amniotique et doivent entraîner l'administration d'antibiotiques à la mère. Il arrive, quant à lui, à baisser de moitié la mortalité des enfants en donnant à la mère de la terramycine per os et de la streptomycine par voie intramusculaire quand ces signes sont présents.

Mais pour beaucoup d'obstétriciens la thérapeutique antibiotique administrée à la mère s'avère impuissante à passer la barrière placentaire en quantité suffisante pour être utile au foetus. C'est probablement la raison pour laquelle LEBHERZ et collaborateurs (173) , CHASTRUSSE et PLAVONIL (75) donnant des antibiotiques à la mère, quand il y a rupture prématurée des membranes, n'obtiennent aucune amélioration du point de vue de la mortalité infectieuse chez l'enfant.

Cependant, si on admet que l'infection amniotique après rupture prématurée des membranes est ascendante, des mesures doivent être prises pour l'éviter : désinfection vaginale après avoir étudié la flore qui s'y trouve, réduction des touchers au strict minimum et respect des règles de l'asepsie quand on doit les faire ; dans tous les cas éviter le travail prolongé. Pour résoudre ce problème de l'infection après rupture des membranes, les accoucheurs ont pour tactique de déclancher l'accouchement lorsque la poche des eaux s'est spontanément rompue et qu'on se trouve à proximité du terme.

2 - Prophylaxie post-natale

A la réception,

Les enfants prématurés doivent être immédiatement enveloppés dans du linge stérile. Si les manoeuvres de réanimation sont nécessaires, il convient de respecter les règles de l'asepsie et d'éviter de faire pénétrer dans les yeux, dans l'ombilic, dans les voies aériennes, les germes encore en surface. L'enfant est ensuite dirigé le plus tôt possible dans un service de prématurés.

L'étude bactériologique et histologique du placenta et du cordon, peut être d'un grand intérêt lorsque l'infection intra-utérine est suspectée.

Dans le service des prématurés,

La prophylaxie de l'infection à pyocyanique rejoint la prophylaxie de l'infection en général. Cependant, nous nous attarderons surtout aux problèmes que pose l'épidémiologie du pyocyanique.

Presque tout le monde est d'accord pour dire que les enfants devraient être admis dans les services des prématurés le plus tôt possible après leur naissance. Passé un délai trop long (24 h pour les uns, 48 h pour les autres) ils devraient être refusés. En effet, ils sont alors suspects d'être très lourdement contaminés et risquent de propager l'infection dans le service.

Chez tous les enfants prématurés hospitalisés, des recherches bactériologiques doivent être pratiquées à l'admission et régulièrement tout au long du séjour dans le service. Les enfants infectés sont isolés et des mesures d'asepsie doivent être encore plus rigoureuses autour d'eux. Les puéricultrices qui leur sont attachées ne devraient pas s'occuper d'autres enfants.

Nous avons vu que la plupart des enfants chez lesquels on trouve le pyocyanique par frottis de nez, de gorge ou de selles, sont des porteurs sains. Mais nous pensons que des mesures doivent être prises (isolement ou traitement) pour éviter la dissémination du germe dans le service. D'autre part, ces porteurs sains peuvent, pour une raison ou une autre, développer une infection contre laquelle malheureusement nous ne pouvons pas toujours lutter efficacement.

Les membres du personnel, surtout en temps d'épidémie ou de forte endémie seront également assujettis au contrôle bactériologique et les malades exclus jusqu'à guérison. L'idéal serait d'écarter aussi les porteurs sains jusqu'à ce qu'ils soient débarrassés de leurs germes, mais cela n'est pas toujours possible. Il faut bien dire cependant que ce problème se pose beaucoup moins dans les infections à pyocyanique que dans les infections à staphy-

locoque.

Au cours des épidémies, des prélèvements seront pratiqués dans l'air et sur tous les objets de l'environnement des enfants. Mais l'attention devra porter plus particulièrement sur les incubateurs, les appareils d'aspiration et de distribution d'oxygène , les appareils d'humidification et tous les endroits constamment humides. Même en dehors de toute épidémie, des contrôles bactériologiques devront être faits périodiquement afin de juger de l'efficacité des méthodes d'asepsie et d'antisepsie utilisées.

L'air

Quoique rarement en cause, l'air peut être une source de contamination par le bacille pyocyanique. Certains auteurs retrouvent très fréquemment Pseudomonas aeruginosa dans l'air des hôpitaux, surtout dans les locaux où séjournent, ou que viennent de quitter les sujets atteints d'infections à pyocyanique. ANDERSON (7) , dans une salle d'opération, trouve du pyocyanique dans l'air passant à travers un appareil de climatisation fonctionnant sur le principe d'évaporation de l'eau.

Des contrôles de la pollution bactérienne de l'air doivent donc être périodiquement pratiqués. Pour cela, plusieurs procédés sont utilisables : barbotage en milieu liquide, filtration sur support soluble ou insoluble, filtration sur membrane millipore, etc... Il faut savoir que le procédé de la boîte de Pétri ne recueille que les grosses particules qui sédimentent spontanément, les particules trop légères (droplet nuclei) qui échappent à la sédimentation et qui peuvent véhiculer beaucoup de germes ne sont guère intéressés.

Pour la désinfection de l'air, on peut recourir à plusieurs procédés, en les associant au besoin : liquides volatiles, ozone, brumisation de substances bactéricides, rayonnement ultraviolets. En ce qui concerne ces derniers, il faut se rappeler que leur action bactéricide ne porte qu'à très courte distance. Il faut donc un système obligeant l'air à circuler et à passer autour des lampes.

On doit aussi s'assurer par des contrôles fréquents, que les appareils de filtration ou de stérilisation de l'air à son entrée dans les services fonctionnent convenablement.

Enfin, pour certains auteurs, il n'est pas nécessaire, il peut même être dangereux, que l'air des services de prématurés soit stérile. En effet lorsqu'un germe pathogène y est introduit, il dissémine très rapidement en raison de l'absence des germes saprophytes qui assurent un équilibre biologique.

L'eau

L'eau utilisée dans tous les appareils d'humidification d'un service de prématurés : incubateurs, appareils de distribution d'oxygène, nébulisateurs, etc..., doit être stérile. On ne se contentera pas de l'eau distillée par les méthodes d'échange d'ions car elle peut être parfois d'un très haut degré de pollution. Il est conseillé (SEVER 257) que l'eau soit stérilisée dans les bouteilles dans lesquelles elle est distribuée et de n'ouvrir ces bouteilles qu'au moment de l'emploi. De multiples transvasements après stérilisation sont source de contamination. Certains pensent qu'il est bon d'ajouter à l'eau des réservoirs d'humidification des produits antiseptiques (231) en petite quantité tel l'acide acétique très actif contre le pyocyanique (196) ou du chlorure de benzalkonium (21) ou encore des produits à base d'argent comme par exemple du nitrate d'argent (0,8 à 2,5 ml d'une solution à 1 pour 10.000 par litre d'eau) sans jamais le nébuliser ni le donner par voie interne.

Lorsque le niveau a baissé, il ne faut pas se contenter d'ajouter de l'eau, mais il faut vider les réservoirs les nettoyer et remplacer l'eau. Pour passer d'un malade à un autre, l'équipement d'humidification devrait être minutieusement nettoyé. Il devrait l'être également au moins une fois par semaine lorsqu'il est employé longtemps pour un même malade.

Les lavabos, les robinets doivent aussi être l'objet de contrôles bactériologiques périodiques. Ils seront nettoyés au moins une fois par jour par des antiseptiques adéquats. Pour éviter que les mains ne se souillent au contact de robinets contaminés, MONNET et collaborateurs (196) préconisent les commandes à pied. D'autres auteurs (165) trouvant celles-ci trop souvent porteuses de pyocyanique, préfèrent les commandes à genou.

De toutes les façons, les mains doivent être lavées et brossées de 5 à 10 minutes à l'entrée du service et elles sont lavées chaque fois après contact infectant. Le savon de

Marseille reste toujours l'un des produits les plus efficaces et les mieux tolérés. Cependant, après lavage, les mains peuvent être plongées dans des solutions d'antiseptiques (ammoniums quaternaires, savons acides, sels de mercure, etc...). Ces antiseptiques ont chacun leurs défauts, odeur désagréable, intolérance pour la peau, inefficacité pour certains germes. Ainsi par exemple l'hexachlorophène très actif sur le staphylocoque ne l'est que peu sur le pyocyanique. De plus, il faudrait pour que ces antiseptiques soient vraiment efficaces, que les mains ne soient essuyées qu'une minute après y avoir plongé.

Des serviettes en papier, à usage unique doivent être préconisées. Le port des gants ne présente pas d'avantage pour les puéricultrices. Il ne dispense pas du lavage, à moins que les gants ne soient changés après chaque contact.

Les incubateurs

Les enfants qui ont passé par un incubateur devraient avoir le numéro de celui-ci dans leur dossier, cela permet le cas échéant, de retrouver la chaine épidémiologique.

Après chaque enfant, les incubateurs doivent être soigneusement nettoyés et au mieux stérilisés. Malheureusement il n'est pas facile de pratiquer une désinfection valable (20, 165, 231) et celle-ci est d'autant plus difficile que les incubateurs sont plus compliqués.

La meilleure façon de faire serait le démontage et la stérilisation à l'autoclave. Mais toutes les pièces ne peuvent supporter ce traitement. Et très souvent, on a recours aux antiseptiques. Mais ceux-ci ne donnent parfois qu'une fausse sécurité. Comme les antibiotiques, ils détruisent facilement les germes sensibles et laissent le champ libre aux germes résistants.

Les dérivés de l'ammonium quaternaire

sont d'une activité inconstante sur le pyocyanique.

Le cetrimonium (Cetavlon) est parfaitement inopérant dans des solutions à 1 pour cent (36, 56, 153). Le pyocyanique peut même y pousser (237). Par contre, à l'état pur ou dans des dilutions à 10 pour cent, il serait actif et un contact d'une minute suffit pour détruire le germe (56)

Le cethexonium (Biocidan) serait inopérant à 2 pour mille.

Par contre le phénamylinium (Desogene) et surtout le chlorure de benzalkonium (Zephiran) seraient rapidement bactéricides à 0,5 pour mille (38, 223). Mais KRESKY (165) trouve souvent des solutions de benzalkonium contaminées et RANCE et collaborateurs (231) l'utilisant dans la désinfection des incubateurs n'arrivent pas à enrayer la contamination de ceux-ci.

L'action inconstante des dérivés de l'ammonium quaternaire peut en partie s'expliquer par le fait que ces produits sont facilement et rapidement adsorbés par le coton, la gaze, la laine et les produits organiques en général, si bien qu'au contact de ces substances, les solutions antiseptiques sont rapidement appauvries en produit actif (53, 223). D'autre part, cette activité est fortement réduite en présence de savon à des concentrations égales ou supérieures à 0,1 pour cent.

Les antiseptiques mercuriels

seraient dotés d'une grande activité bactéricide sur le pyocyanique. Le thiomersal (Merseptyl) est actif à 1 pour mille voire à 1 pour cinquante mille, le nitromersol (Flaxogyre) à deux pour mille, le borate de phényl mercure (Hydromerphène) à 1 pour dix mille. Mais BROUSSOULOUX (56) trouve que le mercurobutol (Mercryl) est inactif même pur, tandis que le merbromine (Mercurochrome) n'a d'action qu'à des concentrations égales ou supérieures à 1 pour cent.

Les autres antiseptiques

L'alcool

N'est actif que pour des concentrations supérieures à 50-60°. VERGER et collaborateurs (278) trouvent même une souche de pyocyanique qui résiste à un contact de trois minutes avec de l'alcool à 90°.

L'hexachlorophène (Exophène, Phisolex) n'a pas d'action sur le pyocyanique (36) même au bout d'une heure le produit n'étant pas dilué (56). KRESKY (165) l'élimine de la désinfection du matériel. Employé en shampoing dans un service de neurochirurgie pour le nettoyage du cuir chevelu avant les opérations, il a permis la persistance du pyocyanique surinfectant les plaies ou donnant lieu à des méningites (17).

L'hexamidine (Hexomédine, Désomédine) ne semble pas beaucoup plus actif non plus.

L'eau oxygénée n'a pas grande utilité dans la désinfection du matériel.

La chlorhexidine est parfois conseillée (58, 65). Mais un catheter en caoutchouc stérilisé par cet antibiotique et servant à l'aspiration trachéale lors d'interventions pour atrésie oesophagienne, a contaminé par le pyocyanique cinq enfants en l'espace de six mois.

Le chloroxylénol n'est pas toujours actif non plus.

L'eau de Javel à 50degrés chlorométriques, détruit le pyocyanique mais seulement à des concentrations égales ou supérieures à 1 pour cent.

D'après plusieurs auteurs (81, 165, 231...) les antiseptiques à base d'iode ont une grande activité bactéricide vis à vis du pyocyanique. Ainsi, par exemple, des solutions à 1 pour mille de polyvinylpyrrolidone iodée s'avèrent très rapidement bactéricides dans l'étude de BROUSSOULOUX (56).

Les produits à base d'argent sont également très actifs.

Le formol en fumigations serait idéal pour la stérilisation des incubateurs mais il nécessite une aération prolongée et n'a pas d'action sur les surfaces extérieures.

La désinfection des couveuses pose donc souvent un problème difficile à résoudre. Nous ne décrirons pas un procédé type, chaque service peut avoir sa façon de faire.

Nous rappellerons cependant que lorsque l'on utilise la désinfection par les antiseptiques, l'efficacité de ceux-ci doit être testée au préalable en se plaçant dans des conditions d'étude les plus proches possibles des conditions d'utilisation. Car un antiseptique actif à telle concentration sur un instrument en fer ne l'est pas forcément à la même concentration sur un plancher en linoleum ou sur un mur ciré.

D'autre part, l'emploi des désinfectants ne dispense pas du nettoyage préalable. Car les poussières et surtout des débris de matières organiques permettent une longue survie des germes (145) et peuvent désactiver les antiseptiques.

En outre, l'immersion dans l'antiseptique des pièces à traiter, quand cela est possible, donne de meilleurs résultats que le simple lavage par une éponge ou un linge imbibés du même produit.

Il faut s'assurer également que la technique de désinfection utilisée ne permet pas l'intoxication des malades par les produits employés.

Cela dit, en ce qui concerne les incubateurs, il va de soi qu'ils doivent être désinfectés après chaque enfant avant qu'un autre y prenne place.

Les incubateurs non en service doivent être gardés absolument secs après la désinfection. Pour cela, on peut par exemple les faire marcher pendant un certain temps sans eau dans les bacs.

Quant aux incubateurs occupés, ils présentent des difficultés de nettoyage presque insurmontables. Des appareils avec pièces amovibles voire interchangeables faciliteraient peut-être les choses.

Pour résoudre le problème de l'infection entretenue par les incubateurs et dont on s'est très vite rendu compte à Strasbourg, les appareils compliqués, aux multiples recoins difficilement accessibles au nettoyage, ont été supprimés du service des prématurés de la clinique de Pédiatrie et de Puériculture au profit d'appareils beaucoup plus simples.

De plus, le nombre des incubateurs a été limité. Dans le service d'une capacité de 25-30 places au total, on ne compte que six incubateurs dont la moitié seulement est régulièrement en usage. Seuls les enfants de 1500 gr et moins sont mis systématiquement dans les couveuses où leur durée de séjour est de 14 jours en moyenne. Parmi les enfants plus gros, ne sont mis en couveuse que ceux qui présentent d'importants signes de souffrance avec cyanose et apnées et,pour des raisons de commodité, ceux qu'on est obligé de mettre en perfusion par voie ombilicale. En général, la durée moyenne de leur séjour dans les incubateurs n'excède guère cinq jours.

La faible incidence des infections et plus particulièrement des infections à pyocyanique dans ce service par rapport à d'autres est certainement liée , ne serait-ce qu'en partie, à cette moindre utilisation des couveuses.

JONXIS (154) va encore plus loin : il supprime carrément les incubateurs du service des prématurés. Les enfants sont élevés dans des unités de 12 lits chacune, dans lesquelles la température est maintenue à 32°, l'humidité entre 50 et 60°. Les résultats semblent intéressants : le nombre d'infections a diminué, la surveillance et l'accès aux enfants sont plus faciles, le travail des puéricultrices est allégé.

Les autres appareils

Les autres appareils (réanimateurs, aspirateurs, nébulisateurs...) doivent aussi être désinfectés fréquemment. Ils doivent l'être toujours après chaque malade. L'oxyde d'éthylène pourrait être utile à cet effet (81).

La désinfection des tubulures ne doit pas être négligée. Certains proposent de n'utiliser pour les aspirateurs que des tubulures en plastic qu'on peut jeter après usage, de placer sur le tuyau du côté où l'on adapte la sonde, un dispositif empêchant le reflux des sécrétions au moment de l'arrêt de l'aspiration. Des filtres peuvent également être mis en place pour éviter de propager dans l'atmosphère des germes véhiculés par l'air sortant de certains appareils d'aspiration.

Les sondes trachéales , les sondes gastriques, les sondes ombilicales doivent être minutieusement nettoyées et désinfectées autant que possible à l'autoclave, puis gardées parfaitement sèches. Des sondes à usage unique seraient idéales.

Quand on sait qu'un thermomètre auriculaire non désinfecté a pu entraîner chez trois enfants des otites à pyocyanique compliquées de méningite (148), que des catheters veineux (149, 225) ou cardiaques (258) mal stérilisés peuvent entraîner des septicémies à pyocyanique, que l'infection à pyocyanique peut être transmise par les objets les plus divers, y compris par des produits antiseptiques contaminés par des bouchons de liège (8,53...), on

comprend l'importance de l'asepsie et de l'antisepsie dans les services de sujets fragiles aux défenses limitées.

Le terrain

Augmenter la résistance du terrain doit permettre de diminuer la sensibilité aux infections et particulièrement aux infectinns à pyocyanique chez l'enfant prématuré. L'oxygénation adéquate, la correction des troubles métaboliques, un apport calorique suffisant, la lutte contre l'anémie , sont autant de facteurs qui ne peuvent qu'améliorer la résistance des enfants. Le taux abaissé des facteurs humoraux de défense anti-infectieuse a poussé nombre d'auteurs à administrer les gammaglobulines de façon systématique et à titre prophylactique. Les résultats obtenus en sont variables et surtout difficiles à apprécier.

L'antibiothérapie prophylactique

La fréquence et la gravité des infections néonatales jointes aux difficultés de diagnostic ont conduit beaucoup d'auteurs à préconiser l'utilisation des antibiotiques à titre prophylactique et de façon systématique chez le nouveau-né et en particulier chez le prématuré. L'un des arguments de poids qu'ils avancent est la diminution de la morbidité et de la mortalité infectieuses dans leurs séries d'enfants traités par comparaison avec les séries non traitées.

Ainsi DAHL (dans PETERSDORF et collaborateurs 221) comparant deux groupes de 100 enfants prématurés, l'un recevant de la pénicilline à raison de 300.000 U par jour pendant les 96 premières heures de la vie, l'autre n'en recevant pas, trouve une mortalité de I7 pour cent dont un cas par infection dans le groupe traité, contre 25 pour cent dont sept cas par infection dans le groupe non traité.

Par administration de pénicilline et de streptomycine à titre prophylactique et à dose thérapeutique BRETON et LEFEBVRE (51) font diminuer la mortalité de 7 pour cent chez les prématurés de 1800 gr et moins.

LALEUF (dans VERGER et collaborateurs 278) en utilisant la Kanamycine à titre prophylactique fait tomber le pourcentage de diarrhées de son service de 48 à 8,5 pour cent.

RANTASALO (232) note une diminution de la mortalité des prématurés correspondant à l'introduction de la méthicilline et de la colimycine administrées systématiquement.

D'autres auteurs (50, 188...) sont également pour l'antibiothérapie prophylactique systématique. BOISSIERE (43) écrit : "Chez le prématuré la hantise de l'infection doit l'emporter sur la crainte hypothétique d'une sélection de germes par les antibiotiques et justifie, selon nous, la pratique de l'antibiothérapie préventive systématique les dix premiers jours de la vie".

Mais d'autres auteurs faisant d'autres constatations ne sont pas du même avis.

STOPPELMANN (dans PETERSDORF et collaborateurs 221) ne retrouve pas l'action bienfaisante de l'antibiothérapie prophylactique sur la mortalité puisqu'il obtient 14 pour cent de mortalité dans le groupe traité et 13 pour cent dans le groupe non traité.

Mc CRACKEN et SHINEFIELD (86) trouvent l'administration de pénicilline associée à la kanamycine si non favorisante de l'infection, du moins sans aucune action prophylactique.

Même après rupture prématurée des membranes KENT et WIDEMANN (159) n'obtiennent aucune diminution de la mortalité des enfants en leur administrant des antibiotiques à titre prophy lactique.

AMIEL et collaborateurs (6) voient survenir une infection mortelle à pyocyanique chez un enfant auquel il administraient de façon prophylactique de la colimycine à forte dose parce que le voisin était atteint d'une infection à Pseudomonas.

La sélection par les antibiotiques des germes résistants n'est pas qu'hypothétique. Nous ne reviendrons pas sur ce sujet, mais rappelons que dans le service de MARTROU (188) où les antibiotiques sont utilisés de façon systématique chez tous les prématurés, 10 pour cent de tous les prélèvements sont positifs dont la moitié au staphylocoque et le quart au pyocyanique, germes réputés pour leur résistance.

Les antibiotiques peuvent en outre présenter des inconvénients certains chez le nouveau-né et le prématuré : décès causés par l'administration de fortes doses de chloramphénicol (60, 159, 168, 243...), surdité causée par la streptomycine, coloration des dents, voire hypoplasie de l'émail causée par les tétracyclines (135, 189), apnées causées par des injections intramusculaires de colimycine (218), paralysies sciatiques (43...) et fibroses musculaires consécutives à des injections intramusculaires (255) ; certains antibiotiques (novobiocine, kanamycine) bloquent la glycuroconjugaison et peuvent favoriser l'accumulation de bilirubine libre avec son risque d'ictère nucléaire.

Devant les échecs de l'antibiothérapie prophylactique et les dangers possibles des antibiotiques chez le prématuré, il paraîtrait donc logique de n'employer ceux-ci que quand le diagnostic de l'infection est posé.

Mais nous l'avons déjà répété, le diagnostic précoce de l'infection chez le prématuré n'est pas toujours possible, et, quand les signes cliniques sont patents, il est souvent trop tard pour que le traitement change le cours de l'évolution.

Entre l'antibiothérapie prophylactique systématique et l'attente d'avoir un diagnostic précis pour traiter les prématurés, plusieurs positions sont possibles.

La prophylaxie différée, préconisée par WILSON, ARMSTRON et NELSON (289), PRYLES et collaborateurs (226, 227), BUETOW, KLEIN et LANE (58), consiste à faire des prélèvements et à suivre de près les enfants, quitte à commencer le traitement au moindre signe, même avant les résultats des recherches bactériologiques. Mais ici se pose de nouveau le problème des signes cliniques donc du diagnostic.

D'autres auteurs (263, 40, 86...) proposent, pour éviter de laisser passer une infection évoluant silencieusement, de multiplier des prélèvements systématiques au cours des premières 24 heures (culture du sang, du liquide céphalorachidien, du méconium, des urines...) puis de commencer un traitement antibiotique par voie veineuse en attendant les résultats du laboratoire. S'ils sont négatifs on arrête le traitement, s'ils sont positifs, on le continue en l'adaptant s'il en est besoin.

Enfin, beaucoup d'autres auteurs, parmi lesquels notre maître le Professeur SACREZ (245), sont pour l'antibiothérapie prophylactique mais uniquement quand les chances d'infection apparaissent appréciables. Il s'agit alors en fait d'une antibiothérapie thérapeutique, l'infection étant supposée acquise. Mais l'interprétation de ces circonstances est plus ou moins subjective. En général, sont le plus souvent retenues comme indications :

- la rupture des membranes précédant l'accouchement de plus de 6 h pour certains (250), de plus de 24 h pour d'autres (191), de 12 à 48 heures pour NEIMAN et VERT (202) par exemple. Au bout de 6 h, les risques sont déjà importants

- le travail prolongé , que les membranes soient intactes ou rompues

- l'infection maternelle, génitale , urinaire, intestinale ou autre. Les poussées thermiques au voisinage de l'accouchement

- l'aspiration amniotique

- la souffrance foetale surtout lorsqu'elle suscite après la naissance des manoeuvres de désobstruction, d'intubation, d'oxygénation...

- l'accouchement septique en ville, en milieu douteux.

D'autres indications sont plus discutées :

- l'accouchement par césarienne

- la toxémie

- l'exsanguino-transfusion, la ponction lombaire, la ponction ventriculaire...

Nous pensons que dans cette dernière manière de faire, des prélèvements pour recherches de germes et étude de l'antibiogramme doivent précéder l'antibiothérapie, ce qui permet de résoudre le problème du choix des antibiotiques et d'éviter les écueils de l'antibiothérapie aveugle.

Nous terminerons par un dernier mot sur les instillations oculaires prophylactiques à la naissance.

Le nitrate d'argent employé depuis CREDE a permis de réduire de façon considérable les lésions oculaires gonococciques du nouveau-né. Mais il présente quelques inconvénients :

- il n'est pas actif à 100 pour 100.

- des solutions trop concentrées peuvent entraîner des opacités cornéennes

- même à des concentrations adéquates (1 pour cent à 1 pour 150), il provoque souvent par irritation chimique, une inflammation de l'oeil préparant l'épithélium à l'invasion par des microbes, parmi lesquels le pyocyanique (76, 88).

C'est pourquoi plusieurs auteurs ont préconisé l'utilisation d'autres antiseptiques ou d'antibiotiques tout aussi efficaces et moins irritants. Les antibiotiques peuvent cependant provoquer des sensibilisations.

Certains pensent qu'il vaut mieux aviter de traumatiser l'oeil du nouveau-né en s'abstenant de toute prophylaxie autre que le simple nettoyage des paupières. Et cela d'autant plus qu'actuellement l'ophtalmie gonococcique est très rapidement controlée par les antibiotiques. Mais en France, il est fait une allégation légale de faire usage de la méthode de CREDE.

En résumé, la prophylaxie de l'infection à pyocyanique consiste avant tout à supprimer les sources et les réservoirs du germe, à bloquer ses voies d'accès aux enfants et à augmenter la résistance de ceux-ci. Et tout compte fait, on ne doit attendre que peu de la prophylaxie par les antibiotiques.

C O N C L U S I O N

Le bacille pyocyanique (Pseudomonas aeruginosa), germe extrêmement résistant, joue un rôle important en pathologie depuis l'utilisation généralisée des antibiotiques et les progrès de la médecine moderne qui permettent la survie d'individus fortement débilités.

Il est chez l'enfant prématuré à l'origine des infections les plus fréquentes et les plus graves qu'on puisse observer à l'heure actuelle.

Les manifestations cliniques sont polymorphes, le traitement des formes généralisées difficile et peu efficace.

En attendant l'agent anti-infectieux régulièrement actif et maniable, la prophylaxie par le respect des lois de l'antisepsie et surtout de l'asepsie est le meilleur moyen pour lutter contre ce germe.

VU
Strasbourg, le 25 Mars 1968
Le Président de Thèse
signé : R. SACREZ

VU et approuvé

Strasbourg, le 25 Mars 1968
Le DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J. CLAVERT

B I B L I O G R A P H I E

1 AINSLIE J. - Treatment of corneal infection with Pseudomonas pyocyanea by subconjonctival injection of polymyxin B.
Brit. J. Ophthal. 1953, 37, 336-342

1 bis ALAGILLE D. - Rapport d'expertise clinique établi le 4 juin 1965

2 ALEXANDER H.E., LEYDY G. - Mecanism of emergence of resistance to streptomycin in five species of Gram negative bacilli
Pediatrics, 1949, 4, 214-221

3 ALBERS W.H., TYLER C.W., BO XERBAUM B.- Asymptomatic bacteriemia in the newborn infant
J. Ped. 1966, 69 , 193-197

4 ALISON F. - Les infections du prématuré
Rev. du Prat., 1967, 17, 617-624

5 ALISON F. - L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né (Infections bactériennes)
XXIè Congrès de l'Ass. des Péd. de Langue Fr., 3, 277-341

5 bis ALISON F., ROSSIER A. - Importance de l'antibiothérapie chez le nouveau-né prématuré
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 65-67

6 AMIEL Cl., FLEURQUIN N., LAROCHE J.Cl., MINKOWSKI A.
A propos de 18 observations d'infections à Pseudomonas du nouveau-né
Arch. Fr. Pédiat. 1966, 23, 413-434

7 ANDERSON K. - Pseudomonas pyocyanea disseminated from an air-cooling apparatus
Med. J. Austr., 1959, 529

8 ANDERSON K., KEYNES R. - Infected cork closures and the apparent survival of organisms in antiseptic solutions
Brit. Med. J., 1958, 2, 274-275

9 ANDERSON K.N., KENNEDY R.P., PLORDE J.J., SHULMAN J.A., PETERSDORF R.G. - Effectiveness of ampicillin against Gram negative bacteria. In vitro and in vivo studies of a new antibiotic
J.A. M.A., 1964, 187, 555-561

10 ANNOTATIONS - Pseudomonas and polymyxin
Lancet, 1960, 375

11 APPELBAUM E., LEFF W.A. - Occurence of surinfections during antibiotic therapy
J.A.M.A., 1948, 138, 119-121

12 ARDITI E., NIGRO N. - Il potere fagocitario del sangue nell' immaturo
G. Mal. Infett, 1956, 8, 581

13 ARMSTRONG C.W.S., LARNER A.E. - The effect of combinations of antibiotics on Pseudomonas aeruginosa and on proteus vulgaris in vitro and in vivo
J.Lab. Clin. Med., 1951, 37, 584-592

14 ASAY L.D., KOCH R. - Pseudomonas infections in infants and children
New. Engl. J. Med., 1960, 262, 21, 1062-1066

15 ATIAS A., RUBIO M. - Un nuevo caso de enfermedad de Chagas congenita
Bol. Chil. Parasit., 1961, 16, 2, 42

16 AUSSANNAIRE M., CABANIS J., JOLY C., CAMPINCI M.R., ROUSSELLE F.- Conjonctivite nécrosante à pyocyanique chez un nouveau-né
Bull. Soc. Opht. France, 1967, 67, 406-408

17 AYLIFFE G.A.J., LOWBURY E.J.L., HAMILTON J.G., SMALL J.M., ASHESHOV E.A., PARKER M.T. - Hospital infection with Pseudomonas aeruginosa in neurosurgery.
Lancet, 1965, 21 août, 365-368

18 BAINES R.D., RIFKIND D. - Intraveneous administration of sodium colistimetate
J.A.M.A., 1964, 190 , 276-281

19 BARDIER A., REGNIER C., MARTINEZ J. - Bronchopneumopathies non staphylococciques du nouveau-né et du prématuré
Symposium Bristol, Strasbourg,1966, 83-94

20 BARRIE D. - Incubator-born Pseudomonas aeruginosa infection in a newborn nursery
Arch. Dis. Childh., 1965, 40, 555-559

21 BASSET D.C.J., THOMPSON S.A.S., PAGE B. - Neonatal infections with Pseudomonas aeruginosa associated with contaminated resuscitation equipment.
Lancet, 1965, 2, 781-784

22 BASTIN R., FROTTIER J., PECHERE J.C. - Les maladies infectieuses en 1967
Rev. du Prat., 1967, 17, 2541-2565

23 BECKER A.H. - Infection due to proteus mirabilis in newborn nursery
Am. J. Dis. Child., 1962, 104, 355-359

24 BEDELL H., PALEY S.S. - Recurrent Pseudomonas pyocyaneus meningitis following a Gram positive meningitis
N.Y. State J. Med. 1951, 51, 1431-1432

25 BEJOT - ALBY G. - Contribution à l'étude des septicémies à bacille pyocyanique d'origine urinaire
Thèse Méd. Paris, 1959

26 BELISARIO C. - Sepsi da Pseudomonas aeruginosa con meningite e manifestazioni ulcero-necrotiche in immaturo
Riv. Clin. Ped. 1965, 76, 209-217

27 BENIRSCHKE K., RAPHAEL S.I. - Candida albicans infection of the amniotic sac
Am. J. Obstet. Gynec. 1958, 75, 200-202

28 BENIRSCHKE K., CLIFFORD S.H. - Intrauterine bacterial infection of the newborn infant
J. Ped. 1959, 54, 11-18

29 BERGERET M. - Paludisme congénital
Pr. Med. 1951, 59, 1063

30 BERK R.S. - Production and caracterisation of Pseudomonas aeruginosa hemolysin
J. Bact., 1962, 84, 1041-1048

31 BERK R.S. - Partial purification of the extracellular hemolysin of Pseudomonas aeruginosa
J. Bact., 1964, 88, 559-565

32 BERMAN P.H., BANKER B.Q. - Neonatal meningitis. A clinical and pathological study of 29 cases
Pediatrics, 1966, 38, 6

33 BERNARD P. - Etude du lait lysozymé chez le nouveau-né prématuré et chez le nourrisson dyspeptique
Thèse Med, Toulouse, 1966

34 BERNSTEIN J., WANG J. - The pathology of neonatal pneumonia
Am. J. Dis. Child., 1961, 101, 350-363

35 BERNSTEIN J., BROWN A.K. - Sepsis and jaundice in early infancy
Pediatrics, 1962, 29 , 873-882

36 BERTOYE A., COURTIEU A.L. - Sensibilité à 21 substances antibactériennes de 15 souches de Pseudomonas isolés de produits pathologiques humains
C.R. Soc. Biol., 1954, 148, 1412-1415

37 BETHENOD M., CHASSIGNOL S., NIVELON J.L., COTTON J.B., BADINAUD P. - Etude bactériologique des infections du nouveau-né et du prématuré
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 41-55

38 BETHENOD M., MAGNIN P., NIVELON J.L., MESTRALLET A. Prophylaxie de l'infection du nouveau-né
XXIè Congrès de l'Ass. des Péd. de langue Fr., 3, 625-684

38 bis BEVELANDER G., NAKAHARA H. - The effect of diverse amounts of tetracyclin on fluorescence and coloration of teeth
J. Ped., 1966, 68, 114-120

39 BICKEL J.E. - Sodium sulfacetamide for the prophylaxis of gonorrheal ophtalmia neonatorum
J.Ped., 1950, 37, 854

40 BLANC W.A. - Patways of fetal and early neonatal infection Viral placentitis, bacterial and fungal chorio-amnionitis
J. Ped., 1961, 59, 473 - 496

41 BLATTNER R.J. - Polymyxin in treatment of meningitis due to Pseudomonas aeruginosa
J. Ped., 1951, 38, 530-531

42 BLATTNER R.J. - Congenital damage to the central nervous system as a result of intrauterin infection
J. Ped. 1958, 52, 620-626

43 BOISSIERE H. - Antibiothérapie préventice par l'ampicilline chez les prématurés à propos de 24 observations
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 65-67

44 BONNIECE W.S., WICK W.S., HOLMS D.H., REDMAN C.E.
In vitro and in vivo laboratory evaluation of cephalotin, a new broad spectrum antibiotic
J. Bact. 1962, 84, 1292,-1296

45 BORDE J., BEDOUELLE J., CARLIOZ H. - Les péritonites néonatales (à propos de 74 observations)
Ann. de Chir. Infant. 1960, 1, 150-164

46 BOTTERRELL E.H., MAGNER D. - Meningitis due to Pseudomonas pyocyanea penetrating wounds of the head
Lancet 1945, 112-115

47 BOUND J.P., BUTLER N.R., SPECTOR W.G. - Classification of causes of perinatal mortality
Brit. Med. J., 1956, 2, 1191-1196

48 BOURSE R. - Bacille pyocyanique et antibiotiques
Thèse Méd., Toulouse, 1956

49 BRET A.J. , COIFFARD P., DURIEUX R., DEMAY C.
A propos de l'infection néonatale, ses modes de transmission de la mère à l'enfant
Arch.Fr. Pédiat. 1963, 20, 321-339

50 BRET A.J., DURIEUX R. - Méningites néonatales
Rev. Fr. Gynéc. Obstét. 1963, 58, 619-624

51 BRETON A., LEFEBVRE G. - Antibiotique systématique des nouveau -nés prématurés
Arch. Fr. Pédiat. 1958, 15, 983-986

52 BRISOU J. - Antibiotiques et synthèse des complexes B. Les sélections en chaine
Pr. Méd. 1953, 61, 748- 749

53 Brit. Med. J., 1958, 2, 436
Bacteria in antiseptic solutions

54 Brit. Med. J., 1964, 17 oct., 1019-1020
Hospital infection with Pseudomonas pyocyanea

55 Brit. Med. J., 1965, 80, 87-94
Neonatal septicemia due to Pseudomonas aeruginosa (pyocyanea)

56 BROUSSOULOUX C. - Un nouvel antiseptique : la polyvinylpyrrolidone iodée (PVP - I)
Thèse Méd., Paris 1965

57 BROWN M.R.W., RICHARDS R.M.E. - Effect of Ethylene-diamine tetra acetate (EDTA) on the resistance of Pseudomonas aeruginosa to antibacterial agents
Nature, 1965, 207, 1391-1393

57 bis BRUNIQUEL G. - Les infections à bacilles pyocyaniques en gynécologie et obstétrique : problèmes biologiques et thérapeutiques actuels
Q. S. déc. 1966, 17, n° 10, 307-312

58 BUETOW K.C., KLEIN S.W., LANE R.B. - Septicemia in premature infants. The caracteristics, treatment, and prevention of septicemia in premature infants.
Am. J. Dis. Child., 1965, 110, 29-41

59 BURLINA A. - Patologia polmonare del lattante da Pseudomonas aeruginosa
Riv. Anat. Pat. Oncol. 1963, 22, 1095-1123

60 BURNS L.E., HODGMAN J.E., CASS A.B. - Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol
New Engl. J. Med. 1959, 261, 1318-1321

61 BURNS R.P., RHODES D.H. - Pseudomonas eye infection as a cause of death in premature infants.
Arch. Ophth. (Chicago) 1961, 65, 517-525

62 Mc CABE W.R., JACKSON G.G., KOZIJ V.M. - Clinical and laboratory observation of the use od colistin in infections by Gram-negative bacilli
Antibiot. Ann. 1959, 1960, 80-88

63 CABRERA H.A., DAVIS G.H. - Epidemic meningitis of the newborn caused by flavobacteria
Am. J. Dis. Child. 1961, 101-, 289-295

64 CALLAHAN W.S., BEYERLEIN B., MULL J.D. - Toxicity of Pseudomonas slime
J. Bact. 1964, 88, 805-806

65 CALMAN R.M., MURRAY J. - Antiseptics in midwifery
Brit. Med. J., 1956, 200-204

66 CANELLI A.F. - Contributo allo studio della infezione generale da piocianeo nell' eta infantile
Pediatria, 1919, 27, 503-514

67 CARITHERS H.A. - Otitis media, in infancy. Treatment with streptomycin. Report of 5 cases caused by Pseudomonas aeruginosa
J. Ped. 1950, 36, 707

68 Mc CARTNEY E.T., STEWART I. - Suppurative orchitis due to Pseudomonas aeruginosa
J. Ped. 1958, 52, 451-453

69 CASSADY J.V. - Pseudomonas corneal ulceration
Am. J. Ophthal. 1959, 48, 741-747

70 CATHALA J., MARTIN G. - Septicémie à Pseudomonas aeruginosa avec méningite et localisations ostéo-articulaires multiples. Traitement par colimycine. Guérison
Nourrisson, 1960, 41-48

71 CHANG T.W., WEINSTEIN L. - In vitro biological activity of cephalothin
J. Bact. 1963, 85, 1022-1027

72 CHARRIN A., GLEY E. - Recherches expérimentales sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur. Déductions pathologiques.
Arch. Physio. Norm. Path. 1890, 724-738

73 CHASSIGNOL S., NIVELON J.L. , COTTON J.B., BADINAUD P.
Etude bactériologique des infections du nouveau-né et du prématuré
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 41-54

74 CHASSING P. - Infection des voies respiratoires par le bacille pyocyanique chez le nourrisson
Thèse Méd., Paris, 1957

75 CHASTRUSSE L., PLAVONIL G. - L'infection amniotique.
Laval Méd., 1965, 36-9, 807-814

76 CHRISTIAN J.R. - Comparison of ocular reaction with the use of silver nitrate and erythromycin ointment in ophtalmia neonatorum prophylaxis
J. Ped. 1960, 57, 55-60

77 CLEMENT R. - Toxicité des médicaments à la période néonatale
Pr. Méd., 1961, 69, 1918

78 CLEMENT R. , MILLARD L. - L'infection à bacille pyocyanique chez l'enfant
Pr. Med., 1953, 61, 32, 661

79 CLIFFORD H.E. , STEWART G.T. - Intraventricular administration of a new derivative of polymyxin B in meningitis due to Pseudomonas pyocyanea.
Lancet, 1961, 2, 177

80 COCCHI P., MARIANELLI L. - Phagocytosis and intracellular killing of Pseudomonas aeruginosa in premature infants.
Helv. Paediat. Acta, 1967, 22, 1, 110-118

81 COMETTEE on foetus and newborn (Chicago 1965). Decontamination of fomites in neonatal units.
Pediatrics, 1966, 38, 142-144

82 CONSTANT G.A. - Contribution à l'étude du pouvoir pathogène du Pseudomonas aeruginosa chez le nourrisson et le prématuré (Constatations cliniques et bactériologiques).
Thèse Méd. Bordeaux 1957

83 COOPER M.L., KELLER H.M., WALTERS E.W., PARTIN J.C., BOYE D.E. Isolation of enteropathogenic Escherichia coli from mothers and newborn infants
Am. J. Dis. Child. 1959, 97, 255-266

84 CORCELLE M., BAYOT , ROUQUES - Infections oculaires néonatales dans un service de prématurés.
Bull. Soc. Ophtal. Franç. 1962, 62, 585-587

85 CORCOS A., SPARROW H. - Méningite aigue à bacille pyocyanique et à micrococcus catarrhalis chez un nourrisson de 9 mois
Arch. Fr. Péd. 1950, 7, 733

86 Mc CRACKEN G.H., SHINEFIELD H.R. - Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis
Am. J. Dis. Child,1966, 112, 33-38

86 bis CRISTINI M.A., MILNER T. - Surinfection par germes à Gram négatif (particulièrement bacille pyocyanique) en chirurgie Traitement par le méthane sulfonate de colistine
Arch. Hospit. 1964, mars , 67-70

87 CROSS D.F., BENCHIMOL A., DIAMOND E.G. - The faucet aerator. A source of Pseudomonas infection
New Engl. J. Med., 1966, 274, 1430-1431

88 CULLER A.M. , CLARK S.G. - Aureomycin as prophylaxis against ophthalmia neonatorum : second series
Am. J. Opht ., 1951, 34, 982-984

89 CURRENCE W. - Acetic acid aerosol in treatment of purulent bronchectasis due to Pseudomonas aeruginosa
Am. J. Dis. Child. 1952, 83, 637-641

90 CURTIN J.A. , PETERSDORF R.G. , BENNET I.L. - Pseudomonas aeruginosa : revew of ninety-one cases
Ann. Internat. Med., 1961, 54, 6, 1077-1108

91 DARRE H., MOLLARET P., TANGUY Y., MERCIER P. - Hydrocéphalie par trypanosomiase congénitale. Démonstration de la possibilité du passage transplacentaire dans l'espèce humaine
Bull. Soc. Path. Exot. 1937, 30, 159-176

92 DAVIDSON H.H., HILL J.H., EASTMAN N.J. - Penicillin in the prpphylaxis of ophthalmia neonaturum
J.A.M.A. , 1951, 145, 1052-1055

93 DAWSON-EDWARDS P. - Pyocyaneus liver abcess treated with colomycin
Brit. Med. J., 1963, march, 612-613

94 DEBRE R., MOZZICONACCI P., CARNIS M. - L'infection générale à bacille pyocyanique (Pseudomonas aeruginosa) du nourrisson
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 1918-1925

95 DEBRE R., MOZZICONACCI P. - Traitement par la streptomycine des infections à germes Gram négatifs du nourrisson
Arch. Fr. Pédiat., 1952, 9, 17-38

95 bis DELINOTTE, DES ESSARTS M.C. - Le traitement systématique des infections urinaires à pyocyanique par le méthane sulfonate de colistine
Gaz. Méd. France, 1965, 5, 1035-1040

96 Mc DONALD M. - Pseudomonas pyocyaneus eye infection
Brit. J. Ophthal. 1953, 37, 370-373

97 DUBOS R. - Staphylococci and infection immunity
Am. J. Dis. Child., 1963, 105, 643-644

98 DURAND - Etude du rôle pathogène du bacille pyocyanique chez les nourrissons
Thèse Méd., Bordeaux 1954

99 EDGA W.M., DICKINSON K.M., - A t rial of colistin methane sulfonate in urinary infection with Pseudomonas pyocyaneus
Lancet, 1962, 2[4], 739-740

100 Editorials : Water bugs in the bassinet
Am. J. Dis. Child. 1961, 101, 273-277

101 EGGERMONT E., LAUWERYNS J. - La pneumonie périnatale. Etude anatomoclinique de 30 cas
Ann. Pédiat. 1961, 37, 453

102 ELIACHAR E., BERNARD R., TASSY R., BEUST M., GREBERT P. Fonte purulente de l'oeil, par bacille pyocyanique chez un nouveau-né prématuré
Ann. Pédiat. 1966, 42, 658-660

103 ELIOT R.A. - Ophthalmia neonatorum. A revew of the prophylactic methods at present in use
Month. Bull. Min. Health, 1952, 11, 135

104 EMMANOUILIDOU - ARSENI A., KOUMENTAKOU L. - Viability of Pseudomonas aeruginosa
J. Bact. 1964, 84, 1253

105 ENSIGN P.R., HUNTER C.A. - An epidemic of diarrhea in the newborn nursery caused by a milkborn epidemic in the country
J. Ped. 1946, 29, 620-628

106 ERWIN L.P., WAISBREN B.A., KRUSE R. - Clinical and laboratory studies of infections due to Pseudomonas aeruginosa and Pseudomonas species
Am. J. Sc., 1953, 266, 525

107 EVANS F.T. - Infection from spinal malgesia
Lancet, 1945, 115

108 FARBER S., VAWTER G.F. - Clinical pathological conference. The children's hospital center
J. Ped. 1966, 69, 485-489

109 Mc FARLAN A.M., CRONE P.B., TEE G.H. - Variations in bacteriology of throat and rectum of infants in two maternity units
Brit. Med. J., 1949, 2, 1140-1144

110 FEGHALI M.A. - Le paludisme congénital dans le bassin de la Méditerranée, orientale, Liban, Syrie, Palestine
Pr. Med. 1951, 59, 1063

111 FINDENZONI L., BABERI M. - Ricerche sperimentali e cliniche sulla demetilclor - tetraciclina nelle infezioni urinarie
Min. Urol. 1960, 12, 160

112 FINLAND M., JONES W.F., BARNES M.W. - Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents
J.A.M.A., 1959, 170, 2188,-2197

113 FIRKET J., DOUHA H. - Infection à bacille pyocyanique (Pseudomonas aeruginosa). Pathologie et conditions d'apparition
Rev. Med. Liège, 1953, 8, 13, 419-424

114 FISHER E., ALLEN J.H. - Corneal ulcers produced by cell-free extracts of Pseudomonas aeruginosa
Amer. J. Ophthal. 1958, 46, 21

115 FISHER E., ALLEN J.H. - Mecanism of corneal destruction by pseudomonas proteases
Am. J. Ophthal. 1958, 46, 249

116 FLINT M.H., GILLIES H., REID D.A.C. - Local use of chloramphenicol in wound infections
Lancet, 1952, 262, 541-544

117 FLORMAN A.L. , SCHIFRIN N. - Observations on a small outbreak of infantile diarrhea associated with Pseudomonas aeruginosa
J. Ped. 1950, 36, 758-766

118 FOISSIN B., YAMA M. - Essais thérapeutiques de la polymyxine B dans les affections auriculaires à bacille pyocyanique (Pseudomonas fluorescens)
La Clinique, 1965, 60, 150-152

119 FOLEY J.F., GRAVELLE C.R., ENGLEHARD W.E. - Achromobacter septicemia
Fatalities in prematures
Am. J. Dis. Child. 1961, 101, 279-288

120 FORKNER C.E., FREI E., EDCOMB J.H., UTZ J.P. - Pseudomonas septicemia. Observations on twenty three cases
Am. J. Med. 1958, 25, 877,-889

121 GAILLARD L; DELPHIN D., CORNU P. - Intérêtde la colimycine dans le traitement de certaines affections à Pseudomonas aeruginosa
Pédiatrie 1959, 541-542

121 bis GASCARD E., DELBOY C., FARISSE P. - Infections respiratoires à bacilles pyocyaniques (à propos de 8 observations)
Marseille Méd., 1963, 12, 1241-1262

122 GEPPERT L.J., BAKER H.J., COPPLE B.I., PULASKI E.J. - Pseudomonas infections in infants and children
J. Ped. 1952, 41, 555-561

123 GESSARD C. - Technique d'identification des germes pyocyaniques
Ann. Inst. Pasteur, 1920, 34, 88

124 GILLESPIE W.A., SIMPSON K., TOZER R.C. - Staphylococcal infection in a maternity hospital. Epidemiology and control
Lancet, 1958, 2, 1075-1080

125 GILLOT F., BODIN G. - Etiologie et voies de l'infection néonatale
XXIè Congrès de l'Ass. Péd. Langue Fr. 1967,III,73-137

126 GITLIN D., ROSEN F.S., MICHAEL J.G. - Trasient 19 S-gammaglobulin deficiency in the newborn infant and its significance
Pediatrics, 1963, 31, 197-208

127 GORDON D.M., Mc LEAN J.M. - Colistin in Pseudomonas infection
Am. J. Ophthal. 1960, 50, 33-35

128 GOUGH J., BERRY H., STILL B.M. - Phenoxetol in the treatment of pyocyanea infections
Lancet, 1944, 247, 176-178

129 GREENBERG M., SANDOW J.E. - Ophthalmia neonatorum : evaluation of different methods of prophylaxis in New-York City
Am. J. Public Health,1961, 51, 6, 836-845

130 GRIFFITH R.S., BLACK H.R. - Cephalothin. A new antibiotic. Preliminary clinical and laboratory studies.
J.A.M.A. 1964, 189, 823-828

131 GUIDON L. - Sur un cas de septicémie à bacilles pyocyaniques chez l'enfant
Thèse Méd. Paris, 1929

132 GUILLEMINET M., MARION J., FRAYSSE R., DUBOIS J., DAUDET M. Réflexions sur les péritonites du nouveau-né
Ann. Le Chir. Infant. 1960, 1, 108,-118

133 GUYOT-THILLIER O. - Contribution à l'étude de l'élevage des prématurés
Thèse Méd. Paris, 1956

134 HAFFNER F.D., NETTER E., RUBIN M.I. - Penicillin and its effect in producing a predominant Gram-negative bacillary flora in

upper respiratory tract of children.
Pediatrics 1950, 6, 262-268

135 HAKALA P., MÄKELÄ P. - Tetracyclin an prematures
Acta Paed. Scand. 1965, 159, 56-58

136 HAMILTON J.R., SASS-KORTSAK A. - Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants
J. Ped. 1963, 63, 121-132

137 HATT J.J., PETIOT M. - Affections à pyocyanique du nouveau-né et de l'enfant. 8 observations
Pédiatrie, 1963, 18, 975-978

138 HAYES E.R., YOW E. - Meningitis due to Pseudomonas aeruginosa treated with polymyxin B
Am. J. Med. Sc., 1950, 220, 633

139 HEFFNER R.W., SMITH G.F. - Ecthyma gangrenosum in Pseudomonas septicemia
Am. J. Dis. Child. 1960, 99, 524-528

139 Bis HERREL W.E., BALOWS A., BECKER J. - Some experimental and clinital studies on cephalothin
Clin. Pharm. Therapeut. 1963, 4, 709

140 HIRSZFELD H., KANSKI A., MOSZKOWSKA I. - L'infection du nourrisson par le bacille pyocyanique
Arch. Fr. Pédiat., 1948, 5, 565-578

141 HODGES R.M., ALVAREZ R.R. - Puerperal septicemia and endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa
J.A.M.A. 1960, 173, 1081-1088

142 HOFFMAN M.A., FINBERG L. - Pseudomonas infections in infants associated with high humidity environments
J. Ped. 1955, 46, 626, -630

143 HOWARTH S., DEDMAN M.D. - Pigmentation variants of Pseudomonas aeruginosa
J. Bact. 1964, 98, 273-278

144 HUBBARD J.D., KING H., BEAMER P.R. - The pathogenicity of Pseudomonas aeruginosa (Bacillus pyocyaneus)
Am. J. Clin. Path. 1957, 28, 243-257

145 HURST V., SUTTER Y. - Survival of Pseudomonas aeruginosa in the hospital environment
J. Infect. Dis. 1966, 116, 151-154

146 JAHIER H., FABIAN C. - Le paludisme congénital
XIII Congrès de l'Ass. des Péd. de Langue Fr.
Alger 1951

147 JAHN C.L., CHERRY J.D. - Congenital cutaneous candidiasis
Pediatrics, 1964, 33, 440,-441

148 JAMBON M., BERTRAND A., BRUNEL D., DU CAYLAR J., MARY P., CABASSON J., FOURCADE J., - Méningite à Pseudomonas aeruginosa d'inoculation tympanique par sonde thermométrique
Arch. Fr. Péd. 1966, 23, 199-205

149 JAMBON M., LATOUR H., PUECH P., BERTRAND A., DUCAYLAR J., MANDIN J. - Septicémies à Pseudomonas aeruginosa, accidents d'inoculation thérapeutique par voie veineuse (3 observations)
Montpellier Méd., 1961, 60, 41

150 JAO R.L., JACKSON G.G. - Gentamicin sulfate, new antibiotic against Gram-negative bacilli
J.A.M.A. 1964, 189, 817-822

151 JELLARD J. - Umbilical cord as reservoir of infection in a maternity hospital
Brit. Med. J., 1957, 1^2, 925-928

152 JOANNIDES Z., ALAGILLE D. - Un nouvel antibiotique, la céphalotine. Utilisation et résultats en pédiatrie
Ann. Péd. 1966, 13, 469

153 JOCOBS J. - The investigation of an outbreak of Pseudomonas pyocyanea infection in a pediatric unit.
Postgrad Med. J., 1964, 40, 590-594

153 bis JONES W.F., BARNES M.W., FINLAND M. - Occurrence of seriuus bacterial infections since introduction of antibacterial agents.
J.A.M.A., 1959, 170, 2188-2197

154 JONXIS J.H.P. - A premature's nursery without incubators
Acta Paed. Scand. suppl. 172, 1967, 100-102

155 JOSSERAND P., ANNINO R. - A propos de l'infection du nouveau-né. Rôle des maternités
Pédiatrie, 1949, 570-574

155 bis KALMAR P., OTT H., - Pyocyaneus meningitis
Dtsch. Med. Wschr. 1962, 87, 590

156 KAPLAN M. - Tuberculose congénitale
Rev. Prat. 1958, 8, 3669

157 KAPLAN M., GRUMBACH R., KAPLAN J.C. - Ictères infectieux au cours des infections à bacilles Gram-négatifs chez le nouveau-né et le nourrisson
Ann. Péd. 1960, 151-156

158 KEMPE G.H. - Pediatric use of antibacterial agents.
J. Ped. 1958, 53, 19

159 KENT J., WIDEMANN G.L. - Prophylactic antibiotic therapy in infants born after premature rupture of membranes
J.A.M.A. 1959, 171, 1199-1203

160 KEOWN K.K., GILMAN R.A., BARLY C.P. - Open heart surgery : anesthesia and surgical experience
J.A.M.A. 1957, 165, 781-787

161 KERBY G.P. - Pseudomonas aeruginosa bacteriemia
Am. J. Dis. Child. 1947, 74, 610-615

162 KEUTH U. - Zur neugeborenensepsis
Zeitsch. Kinderh. 1967, 101, 3, 278-294

163 KIRBY W., MM., ROBERTS E. - Colistin
J.A.MA 1961, 177, 854

163 bis KLEIN J.O., EICKHOFF T.C., FINLAND M.
Amer. J. Med. Sci., 1964, 248, 528

164 KOHLENBRENNER R.M., BOEHM J.J., FALK A.B. - Pyoderma gangrenosum
Am. J. Dis. Child. 1958, 96, 741-748

164 bis KRAUS E.J., HUNTER M.P. - Congenital Bacillus pyocyaneus infections
A.M.A. Arch. Path., 1941, 31, 819

165 KRESKY B. - Control of Gram-negative bacilli in a hospital nursery
Am. J. Dis. Child., 1964, 107, 363-369

166 KUNTZ C.A.L. - Infection et antibiothérapie chez le nouveau-né prématuré
Thèse Méd. Paris, 1960

167 KWANTES W. - An outbreak of acute otitis media in a maternity hospital due to Pseudomonas pyocyanea
Mont. Bull. Minist. Hlth Lab. Serv. 1960, 19, 1969

168 LAMBDIN M.A., WADDELL W.W., BIRDSONG M. - Chloramphenicol toxicity in the premature infant
Pediatrics, 1960, 25, 935-940

169 LASSERRE J. - Sur les péritonites néonatales
Ann. de Chir. Inf. 1960, 1, 128-133

170 LAVERGNE V., HEULLEIY J., TRIDON P., STREIFF F. - Méningite d'inoculation à bacille pyocyanique : guérison par la polymyxine B
Pr. Med. 1956, 64, 756

171 LAURIE Cl. - Considérations sur l'organisation et le fonctionnement d'un centre moderne d'élevage de prématurés
Thèse Méd. Paris, 1953

172 LAURSEN H. - Insidence of Pseudomonas aeruginosa and other Gram-negative rods in newborn infants
Acta Obstet. Gynec. Scand. 1962, 41, 254-267

173 LEBHERZ B., HELLMAN L., MADDING R., ANCTIL A.
Double blind study of premature rupture of membranes
Am. J. Obst. Gynec. 1963, 87/2,218-225

174 LEHRFELD L. - Prevention of blindness in the newborn
J.A.M.A. 1950, 143, 1360

175 LEMOYNE J., FLEURY P. - Otite chronique à Pseudomonas aeruginosa (Bacille pyocyanique)
Pr. Med. 1959, 67, 233

176 Mc LEOD J.W. - The hospital urine bottle and bedpan as reservoirs of infection by Pseudomonas pyocyanea
Lancet 1958, 1, 394-397

176 bis LEPINTRE Y. - Méningites à pyocyaniques
Rev. Prat. 1962, 12, 1889-1897

177 LEVACHER J., VIGNES P. - Prévention de l'ophtalmie purulente du nouveau-né. Les collyres d'antibiotiques pourront-ils remplacer le nitrate d'argent.
Maternité, 1963, 12, 141 -145

178 LISCHNER H. , SELIGMAN S.J., KRAMMER A., PARMELEE A.H.
An outbreak of neonatal deaths among term infants associated with administration of chloramphenicol
J. Ped., 1961, 59, 21-34

179 LIU P.V. - Factors that influence toxigenicity of Pseudomonas aeruginosa
J. Bact. 1964, 88, 1421-1427

180 LUTZ A., SCHAEFFER A., HOFFERER M.J. - Caractères biologiques et sensibilité aux antibiotiques de bacilles du genre Pseudomonas. 100 souches isolées de produits pathologiques à Strasbourg
Ann. Inst. Pasteur, 1958, 95, 1, 49-61

181 MACPHERSON C.P. - Oxygen therapy. An unsuspected source of hospital infections
J.A.M.A. 1958, 167, 1083-1086

182 MAISONNET M. - La flore microbienne de l'air. Ses applications en prophylaxie anti-infectieuse
Vie Med. 1962, Suppl. 1, 45-49

183 MARDSEN H.B. , HYDE W.A. - Colistin methane sulfonate in childhood infections
Lancet 1962, 24, 740-742

184 MARGILETH Comparison of ocular reactions using penicillin and bacitracin ointments in ophthalmia neonatorum prophylaxis
J. Ped. 1957, 51, 646-651

185 MARTIN Cl. - Le réchauffement des prématurés et les incubateurs
Rev. Prat. 1967, 17, 583-589

186 MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J., ALBERTY J. - Septicémies et septico-pyohémies néonatales
Ann. Pédiat. 1965, 622-630

187 MARTIN Cl., GUINARD F. - Infection et étiologie de la prématuration. Etude systématique du placenta
Pr. Med. 1966, 74, 1071-1072

188 MARTROU, BARRIERE, GOUNOD, TCHERTOFF - Etude sur l'infection dans un centre de prématurés provincial
Symposium Bristol, Strasbourg,1966, 55-59

189 MELEKIAN B. - Coloration des dents par les tétracyclines
E.M.C. Pédiatrie, 1967, 4150 A^{50}, 1

190 MELLIN G.W., KENT H.P. - Ophthalmia neonatorum. Is prophylaxis necessary ?
Pediatrics1958, 22, 1006-1015

190 bis MERCADIER M., JACQUIN F. - Médiastinite à pyocyanique. Guérison par le traitement médicochirurgical
Pr. Méd. 1964, 31, 1895-1896

191 MERGER R., DUCAS P. - Antibiothérapie pendant la grossesse et l'accouchement
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 23-29

192 Mc MILLAN M., PRICE T.M.L., Mc LAREN D.M., SCOTT G.W. Pseudomonas pyocyanea. Infection treated with colistin methane sulfonate
Lancet, 1962, 24, 737-739

193 MOFFET H.L., ALLAN D., WILLIAMS T. - Survival and dissemination of bacteria in nebulizers and incubators
Am. J. Dis. Child. 1967; 114, 13-20

194 MOFFET H.L., WILLIAMS T. - Bacteria recovered from distilled water and inhalation therapy equipment
Am. J. Dis. Child. 1967, 114, 7-12

195 MONNET P., VAILLAUD J.G., HAUTHIER J.- Les infections à bacille pyocyanique chez le prématuré (Observations recueillies au centre des prématurés de Lyon)
Rev. Lyon. Méd. 1967, 16,2, 87-100

196 MONNET P., CHASSIGNOL S., VAILLAUD J.C. - Infections à Pseudomonas aeruginosa dans un centre de prématurés durant les années 1960 à 1963
Arch. Fr. Pédiat. 1967, 24, 543-554

196 bis (cf page XXXVIII)

197 MORIHARA K. - Production of elastase and proteinase by Pseudomonas aeruginosa
J.Bact. 1964, 88, 745-757

198 MORTIMER E.A., LIPSITZ P.J., WOLINSKY E., GONZAGA A.J., RAMMELKAMP C.H. - Transmission of staphilococci between newborns
Am. J. Dis. Child. 1962, 104, 289-295

199 MOUSTARDIER G., BENTEGEAT J., LE NOC P. - Etude des modifications de la flore intestinale aérobie du nourrisson et du jeune enfant sous l'influence des antibiotiques
Ann. Inst. Pasteur, 1956, 91, 1, 10-21

200 MUNOZ J., SCHERAGO M., WEAVER R.H. - A serological study of members of the Pseudomonas germs
J. Bact. 1949, 57, 269-278

201 NATAF R. - A propos de quelques cas d'affections oculaires à pyocyaniques et de leur traitement
Thèse Méd. Paris, 1962

202 NEIMAN N., VERT P. - Antibiothérapie des septicémies microbiennes non staphylococciques chez le nouveau-né et le prématuré
Symposium Bristol, Strasbourg, 1966, 95-108

203 NELSON W.E. - On the role of infections in neonatal mortality
J. Ped. 1960, 56, 274-294

204 NETER E., WEINTRAUB H. - An epidemiological study on Pseudomonas aeruginosa (Bacillus pyocyaneus) in premature infants in the presence and absence of infection
J. Ped. 1955, 46, 280-287

205 NEWMAN R.L., HOLT R.J. - Intrathecal gentamicin in treatment of ventriculitis in children
Brit. Med. J., 1967, 2, 539-542

206 NICORA G., SANNA A. - Sepsi da Pseudomonas aeruginosa in gravitanza al V°mese con esito in aborto e riconstro del germe nel feto e nel liquido amniotico
Clin. Oset. 1952, 54, 306

207 NYHAM W.L., FOUSEK M.D. - Septicemia of the newborn
Pediatrics 1958, 22, 268

208 O'BRIEN D. - Terramycin in the prophylaxis of ophtalmia neonatorum
Lancet 1952, 262, 347-348

209 OFFRET G., CAMPINCHI R., NATAF R. - Infections oculaires à pyocyaniques
Bull. Soc. Opht. Fr., 1962, 372-375

210 OLDING L. - Bacterial infection in cases of perinatal death. A morphological and bacteriological study based on 264 autopsies
Acta Paed. Scand. 1966, suppl. 171, - Rapporté dans Sem. Hôp. Paris, 1967, 56, 2533-2534

211 OSTRANDER W.E., GRIFFITH L.J. - Evaluation of desinfectants for hospital housekeeping use
Appl. Microbiol. 1964, 12, 460-463

212 PAGANO J.J., STANLEY A.P., CORNELY D. - The response of premature infants to infection with type 3 attenuated poliovirus
J. Ped. 1964, 15, 165-175

213 PANERO C., GAMBASSINI L. - Sensibiliti agli antibiotici dello Pseudomonas aeruginosa. Ricerche "in vitro" su ceppi isolati nel centro immaturi
Riv. clin. Pediat. 1962, 69, 219-232

214 PANERO C. -, ULIVELLI A. - Su due casi di sepsi neonatale da Pseudomonas aeruginosa con manifestazioni cutanee
Riv. Clin. Ped. 1964, 74, 279

215 PANIZZA G. - Sulla pneumopatia da piocianeo nel neonato prematuro
Acta Paed. Lat. 1962, 15, 565-607

216 PAUPE J. , MEYER B. - Les moyens de défense du nouveau-né contre l'infection
XXIè Congrès de l'Ass. des Péd. de Langue Fr.
III, 139,-276

217 PENNOYER M.M., SULLIVAN M.P. - Skin care of the newborn infant
J. Ped. 1954, 44, 258-263

218 PERKINS R.L. - Apnea with intramuscular colistin therapy
J.A.M.A. 1964, 190, 421-424

219 PETERSDORF R.G. - Symposium on the chemoprophylaxis of infection. I - Introduction and general principles
J. Ped. 1961, 58, 149-152

220 PETERSDORF R.G., PLORDE J.J. - Colistin - Reappraisal
J.A.M.A. 1963, 183, 123-125

221 PETERSDORF R.G. -, BROWDER A.A., FEINSTEIN A.R. - Protection against infection in susceptible individuals
J. Ped. 1961, 58, 174-194

222 PETERSDORF R.G. ,WOODWARD T.E. - The use of antibiotics to prevent infections by specific pathogens
J. Ped., 1961, 58, 153-163

223 PLOTKIN S.A., AUSTRIAN R. - Bacteriemia caused by Pseudomonas aeruginosa following the use of materials stored in solutions of a cationic surface-active agent
Am. J. Med. Sci. 1958, 235, 621-627

224 POILLEUX F. , LEMERCIER M. - La gentamycine : un nouvel antibiotique . Son utilisation en chirurgie
Pr. Med. 1967, 75, 31, 1611-1612

225 PREVOT P.P. - Les septicémies à Pseudomonas aeruginosa (A propos d'une phlébite provoquée par un catheter)
Thèse méd. Paris 1967

226 PRYLES C.V., GELLIS S.S. - Bacterial infections of the fetus and the newborn infant
Clin. Obstet. Gynec. 1961, 4, 383-401

227 PRYLES C.V., STEG N.L., NAIR S., GELLIS S.S., TENNEY B. - A controlled study of the influence on the newborn of prolonged premature rupture of the amniotic membranes and /or infection in the mother
Pediatrics, 1963, 31, 608-622

228 PYRAH L.N., GOLDIE W., PARSONS E.M., RAPER F.P. - Control of Pseudomonas pyocy anea infection in a urological ward
Lancet, 1955, 2, 314-317

229 RAGAZZINI F. - Il ruolo di Pseudomonas aeruginosa nella patologia dell' immaturo
Riv. Ist. Sicroter. Ital., 1962, 37, 356-361

230 RAGAZZINI F., PANERO C. - L'infezione da Pseudomonas aeruginosa nel neonato immaturo
Riv. Clin. Pediat. 1962, 69, 73-107

231 RANCE C.P., ROY T.E., DONOHUE W.L., SEPP A., ELDER R. , FINLAYSON M. An epidemy of septicemia with meningitis and hemorragic encephalitis in premature infants
J. Ped. 1962, 61, 24-32

232 RANTASALO - Antibiotic therapy of prematures
Acta Paed. Scand. 1965, 159, 53-56

233 RASOAZANAPARA J. - Les infections à bacille pyocyanique chez le nourrisson
Thèse Méd, Paris 1949

234 RHODES M.E. - The caracterisation of Pseudomonas fluorescens
J. Gen. Microbiol. 1959, 21, 221-263

235 RICHARDS W.W. - Pseudomonas corneal infection
Arch. Ophthal.1960, 63, 5, 856-858

236 RISACHER E.-S. - Contribution à l'étude de l'infection amniotique dans ses rapports avec les opérations césariennes
Thèse Méd. Paris, 1928

237 ROBINSON G.L. - Pseudomonas pyocyanea in cetrimide
Brit. Med. J., 1957, 1, 1242

238 ROGERS K.B. - Pseudomonas infections in a children hospital
J. Appl. Bact. 1960, 23(3), 533-537

239 ROHMER P., SACREZ R., HEUMANN, FRUHLING L., LAIGRET J., MINCK R. - Recherches cliniques, anatomopathologiques et bactériologiques sur la mortalité néonatale
Arch. Fr. Péd. 1954, 11, 1-46

240 ROSENTHAL S.M., MILLICAN R.C., RUST J. - A factor in human gamma globulin preparations active against Pseudomonas aeruginosa infections
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1957, 94, 214-217

241 ROSS S., LOVRIEN E.W., ZAREMBA E.A., BOURGEOIS L., PUIG J.R. Alpha-aminobenzyl penicillin. New broad spectrum antibiotic
J.A.M.A. , 1962, 182, 238-242

242 ROTTINI G. - L'infezione da piocianeo nel neonato e nel lattante
Minerva Paediat. 1959, 11, 1193-1204

243 ROUQUES L. - Dangers du chloramphenicol chez les prématurés
Pr. Méd. 1960, 68, 27, 1056

243 bis RUBBO S.D., GARDNER J.F., FRANKLIN J., CLARE - Source of Pseudomonas aeruginosa infection in premature infants
J. Hyg. Camb., 1966, 64, 121-128

244 SABATH L.D., ABRAHAM E.P. - Synergic action of penicillins and cephalosporins against Pseudomonas pyocyanea
Nature, 1964, 204, 1066-1069

245 SACREZ R., LEVY J.M., FISCHER D., WILLARD D. - Le traitement prophylactique des infections et l'alimentation des prématurés
Strasbourg Méd. 1960, 7, 499-515

246 SACREZ R., WILLARD D. - Réflexion sur les résultats obtenus dans notre service de prématurés
Pédiatrie, 1958, 14, 853-867

247 SAITO M. , GITTLEMAN I.F., PINCUS J.B., SOBEL A.E. - Plasma proteins in premature infants of varying weights on the first day of life
Pediatrics 1956, 17, 657-662

248 SALMON M., AUBRESPY P. - Péritonites néonatales par perforation à propos de 11 observations
Ann. de Chir. Infant. 1960, 1, 119

249 SARRUT S., ALISON F. - Importance de l'examen du placenta dans les infections congénitales
Gaz. Méd. France, 1965, 72, 101 -111

250 SCHAFFER A.J., PERLMAN A. - Pneumonia in newborn infants
J.A.M.A. 1955, 159, 663-668

251 SCHAFFER A.J. - Sepsis of obscure origin
Deseases of the Newborn Saunders, 1960, 679-681

252 SCHILLING E. - Tres casos de enfermedad de Chagas congenita
Rev. Chil. Pediat. 1961, 32, 671-676

253 SCHIMMEL H. - L'infection des brûlés
Pr. Méd. 1961; 69, 2309

254 SECRETAN M. - Le traitement des infections urinaires
Gaz. Méd. France, 1954, 331-339

255 SEE G., BRIARD J., CZERNICHOW P. - Fibrose du quadriceps consécutive à des injections intramusculaires pratiquées chez le prématuré et le nourrisson
Ann. Péd. 1968, 8, 104-110

256 SEEDORF H.H. - Is prophylactic treatment of the eyes of newborn infants still necessary ?
Dan. Med. Bull. 1960, 7, 128-132

257 SEVER J.L. - Possible role of humidifying equipment in spread of infections from the newborn nursery
Pediatrics 1959, 24, 50-53

258 SHICKMAN M.D. , GUZE L.B., PEARCE M.L. - Bacteriemia following cardiac catheterisation : report of a caise and studies on source
New Engl. J. Med. 1959, 260, 1164-1166

259 SILVERMAN W.A., ANDERSEN D.H. - A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants
Pediatrics, 1956, 17, 1-10

260 SIMPSON K., TOZER R.C., GILLESPIE W.A. - Prevention of staphylococcal sepsis in a maternity hospital by means of hexachlorophane
Brit. Med. J., 1960, 1, 315,-317

261 SITBON Cl. - A propos de deux cas d'infection du nourrisson à bacille pyocyanique
Le Nourrisson, 1957, 1, 137

262 SMITH J.A.M., JENNISON R.F., LANGLEY F.A. - Perinatal infection and perinatal death
Lancet, 1956, 2, 903-906

263 SMITH R.T. , PLATON E.S., GOOD R.A. - Septicemia of the newborn Current status of the problem
Pediatrics, 1956, 17, 549-575

264 SOLOMONS E., KRAMER B., STEIN W.W., KOHL S.G. - The incidence of ophthalmia neonatorum without prophylaxis
Am. J. Obstet. Gynec. 1959, 78, 513-518

265 SONNENSCHEIN H., TASCHDJIAN C.L., CLARK D.H. - Congenital cutaneous candidiasis
Amer. J. Dis. Child. 1964, 107, 260-266

266 SPEIRS C.F.,SELWYN S., NICHOLSON D.N. - Hypogamma globulinaemia presenting a Pseudomonas septicemia
Lancet, 1963, oct. 710-712

267 SPRUNT K., REDMAN W.M. - Vernix caseosa and bacteria
Am. J. Dis. Child. 1964, 107; 125-130

267 bis STANLEY M.M. - Bacillus pyocyaneus infections.
Am. J. Med., 1947, 2, 253

268 STONE H.H. - Review of Pseudomonas sepsis in thermal burns
Verdoglobulin determination and gentamicin therapy
Ann. Surg., 1966, 163, 2, 297-305

269 STOUGH W.J., SHINNER J.J. - Still birth associated with Pseudomonas Septicemia (Report of two cases)
Am. J. Obstet. Gynec.1956, 72, 1349

270 STRUWE F.E. - Breitrug zur Kentnis der Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa Singlingsalter
Helv. Paed. Acta, 1964, 19, 127-136

271 SUSSMAN M., STEVENS J. - Pseudomonas pyocyanea infection
An outbreak in an orthopedic unit
Lancet 1960, 2, 734-736

272 SWEET L.K., HOWELL M.J., Mc MURRAY L.G., Mc MAIN W.A., ANTELL G.J.
The use of normal serum gamma globulin antibodies (human) concentrated (immuno serum globine) in the treatment of premature infants
J. Ped. 1946, 28, 571

273 TARTAKOW I.J. - Hospital infection with Pseudomonas pyocyanea
Brit. Med. J., 1965, 252

274 TAYLOR H., ALLISON H. - "Colimycin" laboratory and clinical investigations
Brit. Med. J., 1962, 2, 161-163

275 THOMAS L. - The physiological disturbances produced by endotoxins
Ann. Rev. Physiol. 1954, 16, 467-490

276 VAHLQUIST B. - Neonatal immunity
Am. J. Dis. Child. 1960, 99, 729-734

277 VAILLAUD J.C., SABASTINI R., FAROUZ S., SARROUY C. - Un cas de tuberculose congénitale à début otitique
Pédiatrie 1967, 22, 719-720

278 VERGER P., BENTEGEAT J., MARC Y., MAHON G. - Considérations sur l'épidémiologie et la prophylaxie des diarrhées à escherichia coli et à Pseudomonas aeruginosa au centre de prématurés de Bordeaux
Sem. Hôp. Paris, 1964, 37, 1603-1614

279 VERGER P., BENTEGEAT J. - Une épidémie d'entérite à bacille pyocyanique -(Pseudomonas aeruginosa) observée dans une centre de prématurés
Nourrisson 1955; 43, 141-150

280 WADDELL W.W., BALSLEY R.E. , GROSSMANN W. - The significance of positive blood cultures in newborn
J. Ped. 1948, 33, 426-443.

281 WAHBA A.H. - Hospital infection with Pseudomonas pyocyanea : an investigation by a combined pyocyne and serological typing method
Brit. Med. J., 1965, 1, 86-89

282 WARREN RJ., LEPOW M.C., BARTSCH G.E., ROBBINS F.C. - The relation-ship of maternal antibody, breast feeding and age to the susceptibility of newborn infants to infection with attenuated polioviruses
Pediatrics 1964, 34, 4-13

283 WEINSTEIN L., LERNER P.I., CHEW W.H. - Clinical and bacteriologic studies of the effect of "massive" doses of penicillin G on infections caused by Gram negative bacilli
New Engl. J. Med. 1964, 271, 525-533

284 WHEELER W.E. - Infections and nursery problems
Am. J. Dis. Child. 1960, 99, 722-728

285 WILKINSON S. - Identity of colistin and polymyxin E
Lancet 1963, 1, 922-923

286 WILLIAM L.N. - FOUSEK M.D. - Septicemia of the newborn
Pediatrics 1958, 22, 268-278

287 WILLIAMS K.K., HENCK M.E., GUERRY D. - Pyocyaneus ulcer
Am. J.OPhthal. 1954, 37, 538-544

288 WILLIAMS R., WILLIAMS E.D., HYAMS D.E. - Cross infection with Pseudomonas pyocyanea
Lancet - 1960, 1, 376-379

289 WILSON M.G., ARMSTRON D.H., NELSON R.C. - Prolonged rupture of fetal membranes. Effet on the newborn infant
Am. J. Dis. Child. 1964, 107, 138-146

290 WILSON M.G., NELSON R.C.,PHILLIPS L.H., BOAK R.A. - New source of Pseudomonas in a nursery
J.A.M.A., 1961, 175, 1146-1148

291 WHRIGHT S.S., PETEE K.G., FINDLAND M. - Susceptibility of Pseudomonas to ten antibiotics in vitro
Am. J. Clin. Path., 1954, 24, 1121

292 YOW M. - Development of proteus and Pseudomonas infections during antibiotic therapy
J.A.M.A., 1952, 149, 1184-1188

293 ZAMAR R., BRIZUELA W.L., SCHROEDER H., SOLER J., PANICO E.C. Infeccionespor Pseudomonas aeruginosa en el nino
Rev. Fac. Cien. Med. Cordoba, 1964, 22, 147-152

293 bis ZECH P., TRAEGER J. - Utilisation d'un nouvel antibiotique : la céfalotine
Lyon Méd., 1967, 38 , 457-466

294 ZOCCHI S. - Resistenza in vitro agli antibiotici di batteri Gram-negativi: escherichia, aerobacter, proteus, pseudomonas
Boll.Soc. It. Biol. Sper., 1960, 36, 136

196 bis MORI S. - Considerazioni su un episodio epidemico verificatosi nel reparto immaturi della Clinica Pediatrica di Firenze
Riv. Clin. Ped., 1958, 62, 333